

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИВАНОВА СВЕТЛАНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

СОЗДАНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ  
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА  
У БОЛЬНЫХ «ПЕРИОДА ВЗРОСЛЕНИЯ»  
(ПОДРОСТКОВЫЙ И ЮНОШЕСКИЙ ВОЗРАСТ)

14.01.12 – онкология

Диссертационная работа на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
С.А. Кулева

**СОДЕРЖАНИЕ**

Сокращения, принятые в диссертации.....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
Актуальность темы.....	5
Цель исследования.....	6
Задачи исследования.....	6
Научная новизна.....	7
Практическая значимость.....	7
Положения, выносимые на защиту.....	8
<b>Глава 1. Обзор литературы</b> .....	10
<i>1.1. Резюме</i> .....	10
<i>1.2. История изучения рака</i> .....	10
<i>1.3. Эпидемиология подросткового рака</i> .....	13
<i>1.4. Динамика общей выживаемости подростков и молодых взрослых</i> .....	22
<i>1.5. Возрастные особенности фармакокинетики некоторых лекарственных препаратов</i> .....	23
<i>1.6. Особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза лимфомы Ходжкина в группе молодых пациентов</i> .....	24
<i>1.7. Показатели летальности молодых больных лимфомой Ходжкина</i> .....	31
<i>1.8. Современная морфологическая классификация лимфомы Ходжкина</i> .....	33
<i>1.9. Диагностика ЛХ</i> .....	37
<i>1.10. Подходы к лечению ЛХ у подростков и молодых взрослых</i> .....	38
<i>1.11. Выживаемость больных лимфомой Ходжкина</i> .....	42
<i>1.12. Отдаленные последствия лечения</i> .....	43
<b>Глава 2. Материал и методы</b> .....	46
<i>2.1. Общая характеристика материала</i> .....	46
<i>2.2. Диагностический алгоритм</i> .....	47

2.3. Методы лечения.....	53
2.4. Оценка результатов лечения.....	55
2.5. Статистические методы обработки материала.....	55
2.5.1. Описательная статистика.....	55
2.5.2. Чувствительность, специфичность и точность, построение ROC кривых.....	56
2.5.3. Корреляционный и регрессионный анализ.....	58
2.5.4. Многофакторный анализ.....	59
2.5.5. Анализ выживаемости.....	60
<b>Глава 3. Анализ выживаемости изучаемой группы пациентов....</b>	<b>61</b>
3.1. Оценки Каплана-Мейера.....	61
3.2. Парная регрессия и корреляция.....	63
3.3. Многофакторный анализ.....	74
<b>Глава 4. Анализ выживаемости подростков с лимфомой Ходжкина.....</b>	<b>82</b>
4.1. Оценки Каплана-Мейера.....	82
4.2. Парная регрессия и корреляция.....	82
4.3. Многофакторный анализ.....	93
<b>Глава 5. Анализ выживаемости молодых взрослых с лимфомой Ходжкина.....</b>	<b>94</b>
5.1. Оценки Каплана-Мейера.....	94
5.2. Линейная модель парной регрессии и корреляции.....	94
5.3. Связь объема опухолевого поражения с различными детерминантами.....	106
5.4. Многофакторный анализ.....	110
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>113</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>125</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>127</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>128</b>

## СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ

- БШР – Березовского-Штейнберга-Рид (клетки)  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
ВЭБ – вирус Эбштейна-Барра  
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1  
КТ – компьютерная томография  
КХ – клетки Ходжкина  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ЛИ – лимфоидное истощение  
ЛТ – лучевая терапия  
ЛХ – лимфома Ходжкина  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МТИ – медиастинально-торакальный индекс  
НИИ – научно-исследовательский институт  
НС – нодулярный склероз  
НТЛП – нодулярный тип лимфоидного преобладания  
НХЛ – неходжкинские лимфомы  
ОВ – общая выживаемость  
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз  
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз  
ПХТ – полихимиотерапия  
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная/компьютерная томография  
СКВ – смешанно-клеточный вариант  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
США – Соединенные Штаты Америки  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФДГ – 2-[<sup>18</sup>F] флюоро-2-дезоксид-Д-глюкоза  
ЦНС – центральная нервная система  
ABV – Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine - адриамицин, блеомицин, винбластин  
ABVD – Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine – адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин  
ABVPP – Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Procarbazine, Prednisone – доксорубицин, блеомицин, винбластин, прокарбазин, преднизолон  
Adjusted R<sup>2</sup> – скорректированный коэффициент детерминации

AIRTUM – Italian Association of Cancer Registries Working Group – рабочая группа Итальянской Ассоциации раковых регистров  
AUC – Area Under Curve – площадь под кривой  
BEACOPP – Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone – блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон  
CCG – Children’s Cancer Group – Группа по изучению рака у детей  
CD – Cluster of Differentiation – кластер дифференцировки  
COG – Children’s Oncology Group – Группа по изучению опухолей у детей  
COP – Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine – циклофосфамид, онковин, прокарбазин  
COPP – Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone – циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон  
DAL – Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозиев у детей  
EMA – Epithelial Membrane Antigen – эпителиальный мембранный антиген  
F – расчетное значение критерия Фишера  
IRSG – Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group – Группа по изучению рабдомиосаркомы  
LMP-1 – Latent Membrane Protein-1 – латентный мембранный белок-1  
LVPP – Leukeran, Vinblastine, Procarbazine, Prednisone – лейкеран, винбластин, прокарбазин, преднизолон  
MOPP – Mustargen, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone – мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон  
NCI – National Cancer Institute – Национальный Институт Рака  
NWTS – National Wilm’s Tumor Study Group – Группа по изучению опухоли Вильмса  
OPPA – Oncovin, Procarbazine, Prednisolone, Adriamycin – онковин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин  
POG – Pediatric Oncology Group - Педиатрическая онкологическая группа  
R – коэффициент корреляции  
R<sup>2</sup> – коэффициента корреляции Пирсона  
ROC – Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника  
SWOG – South-West Oncology Group - Юго-Западная онкологическая группа  
VAMP - Vinblastine, Adriamycin, Methotrexate, Prednisolone - винбластин, адриамицин, метотрексат, преднизолон

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Проблема подросткового рака обсуждается в мировой литературе уже на протяжении многих лет. Подростки и молодые взрослые, страдающие раком, представляют собой особую группу онкологических больных. В настоящее время в мире уделяется повышенное внимание проблемам лечения злокачественных опухолей у пациентов молодого возраста. В конце 90-х гг. прошлого века при слиянии нескольких «детских» групп в единую Группу по исследованию опухолей у детей (COG – [C]hildren’s [O]ncology [G]roup) появился Комитет, изучающий особенности терапии злокачественных опухолей у подростков и лиц молодого возраста. Одним из первых заболеваний, принципы лечения которого подверглись тщательному анализу Комитета, стала лимфома Ходжкина (ЛХ) как самый распространенный злокачественный процесс у молодых пациентов, составляющий около 12% среди опухолей больных 15-29 лет (A. Bleyer et al., 2006).

Стандарты лечения ЛХ для подростков не установлены до сих пор, поскольку они могут получать терапию как в педиатрических, так и во взрослых клиниках, практикующих разные технологии. Оба подхода считаются эффективными, так как обеспечивают длительные ремиссии и высокие показатели общей выживаемости. Современные режимы химиолучевой терапии позволяют излечить приблизительно 80% больных. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют о худшем прогнозе у подростков, леченных по «взрослым» программам (Herbertson R. et al., 2008).

Педиатрические и взрослые подходы к терапии лимфомы Ходжкина отличаются. Согласно «взрослым» программам проводится стратификация пациентов на ранние (I и II стадии) и распространенные (III и IV стадии) формы. Подростки с распространенными стадиями, придерживаясь данной стратегии, получают 6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD

([A]driablastine, [B]leomycin, [V]epeside, [D]acarbazine – адрибластин, блеомицин, вепезид, дакарбазин), в то время как в педиатрических протоколах предусмотрена альтернатива других схем с ABVD с целью уменьшения риска пульмо- и кардиотоксичности. В детской онкологии разработана четкая система распределения больных лимфомой Ходжкина на группы риска. С ее помощью терапия осуществляется строго дозированно, что позволяет снизить риск отдаленных последствий, особенно в группе больных с благоприятным прогнозом (Кулева С.А. и соавт., 2008). Благодаря этому происходит повышение клинической и социальной эффективности терапии, снижается уровень инвалидизации излеченных пациентов.

Для подростков и молодых взрослых ухудшающие прогноз факторы не определены, и не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся лечения ЛХ в данной возрастной когорте. Эта группа больных, течение заболевания у которых носит более агрессивный характер, оказалась не охваченной математико-статистическим анализом. Не вызывает сомнения тот факт, что выделение неблагоприятных факторов прогноза при однофакторном и многофакторном анализе даст более объективное представление о течении заболевания и выживаемости в этой когорте.

**Цель исследования** – выявление независимых факторов прогноза и построение прогностической модели для оптимизации лечения пациентов в возрасте 10-29 лет с лимфомой Ходжкина.

#### ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить показатели выживаемости у подростков и молодых взрослых с лимфомой Ходжкина.
2. На когорте подростков и молодых взрослых с лимфомой Ходжкина провести однофакторный анализ с определением типа функции зависимости фактора и резульативного признака (выживаемости).
3. Создать многомерную корреляционную матрицу отобранных при однофакторном анализе детерминант, дающих информацию о степени

влияния на выживаемость при лимфоме Ходжкина каждой переменной, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.

4. Провести многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса для выявления независимых предикторов, значимо влияющих на выживаемость у подростков и молодых взрослых.
5. Создать реализованную в среде программирования интеллектуальную научно-обоснованную систему визуализации функции выживаемости для заданных независимых предикторов лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых.

### НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые обоснованы и обобщены пути улучшения моделей лечения лимфомы Ходжкина у молодых взрослых на основании учета лишь одного фактора прогноза «объем опухолевого поражения». Использование усовершенствованных методов стратификации пациентов на группы риска позволяет на основе доказательной медицины научно аргументировать организационную и клиническую выгоду такого направления.

На основе комплексного подхода разработана автоматизированная программа регрессионная модель Кокса, позволяющая получить численные и графические представления о функции выживаемости и прогнозе у больных в зависимости от заданных значений независимых переменных возраста и стадии заболевания. Модернизация рабочего места с использованием программного обеспечения позволяет в максимально короткие сроки обрабатывать информацию о пациенте и определять план необходимого лечения.

### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Изученная информация дает возможность широко использовать прогностические критерии для определения тактики лечения пациентов с лимфомой Ходжкина. На основе доказательной медицины выделен



минимальный набор факторов, влияющий на течение и исход опухолевого процесса и оптимизирующий лечение первичного заболевания у молодых взрослых.

Внедрение программного обеспечения по стратификации пациентов способствует повышению эффективности труда, сокращению времени и затрат на поиск и осмысление необходимых исходных данных, облегчая и рационализируя рабочий процесс. Продвижение современных технологий позволяет врачам уделить больше времени на работу с пациентом, налаживание контакта и конструктивных отношений с ним и его родственниками.

Полученные данные могут быть широко использованы в клиниках страны, оказывающих помощь онкологическим больным.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и используются в учебном процессе отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации и кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

#### ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Использование регрессионной модели Кокса с прогнозом функции выживаемости у подростков и молодых взрослых с учетом численных составляющих независимых предикторов дает возможность оптимизировать экономическую и временную составляющие рабочего процесса врача.
2. Негативные стороны качества созданных прогностических моделей у подростков не позволяют применять их для построения точечного и интервального прогнозов и могут быть объяснены уже подобранным

объемом программы для этих больных, обоснованным стратификацией на группы риска и проведением риск-адаптированных протоколов лечения.

3. Предиктивный фактор «объем опухолевого поражения» является наиболее существенным неблагоприятным критерием для оценки отдаленных результатов лечения молодых взрослых с лимфомой Ходжкина.
4. Интеграция в прогностические модели фактора «объем опухолевого поражения» уменьшает прогностический вклад большинства клинических и лабораторных детерминант.

# Глава 1

## Обзор литературы

### *1.1. Резюме*

Одним из методов повышения клинической эффективности лечебных программ стало выделение форм онкологических заболеваний, не требующих эскалированных программных режимов, чаще всего благоприятных или локализованных стадий. Под клинической эффективностью необходимо понимать выздоровление или улучшение состояния больного. Показателями клинической эффективности служат общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость, выживаемость без прогрессии, выживаемость, свободная от неудач лечения и т.д. [33]. Выделение благоприятных форм онкологических заболеваний стало возможным при стратификации больных с помощью прогностически неблагоприятных факторов, используя которые можно частично объяснить различия исходов болезни. Применяя однофакторные и многофакторные методы анализа, можно создавать прогностические модели и объективный прогностический индекс, основанный на силе взаимовлияния этих факторов [61]. Роль прогностического индекса очень велика при риск-адаптированном лечении и детей, и взрослых с лимфомой Ходжкина [63,60].

### *1.2. История изучения рака*

История изучения и развития онкологии подростков и молодых взрослых тесно переплетена с историей изучения рака у взрослых [12]. Случаи онкозаболеваний у этой группы больных не описывались, однако, доказательства развития злокачественных опухолей находят и поныне. Признаки остеогенной саркомы были обнаружены у египетских мумий, а также у мумифицированных скелетных останков перуанской инки. Первым зарегистрированным документом был папирус Эдвина Смита, датированный 1500 г. до н. э., в котором описано 8 клинических случаев опухолей.

Гиппократ (450-370 г. до н. э.) ввел различия между доброкачественными и злокачественными опухолями и описал раковые образования различных локализаций. Именно он ввел термин «карцинома».

Самое древнее лекарство от рака относится к временам индуистской цивилизации и было найдено в Романии. Это была паста мышьяка для замедления роста опухоли. Во II в. н. э. Леонид Александрийский во время операции начал использовать скальпель с прижиганием для предотвращения кровотечений и удаления остатков опухолевой ткани.

Первым признанным врачом онкологом был грек Галек, популяризирующий резекцию опухоли с прижиганием. Его накопленных знаний, отраженных в трудах, хватило до 1761 г., когда Джованни Моргани предложил сделать рутинной аутопсию с целью выявления связи причины смерти и болезни. Шотландский хирург Джон Хантер (1728-1793) дифференцировал резектабельный и нерезектабельный рак и лечил первый вид хирургически. В этом же веке впервые появилось понятие канцерогенеза.

Первая онкологическая больница для лечения распространенного рака, являющегося, как тогда полагали, инфекционным заболеванием, была открыта в Реймсе (Франция) в XVIII в. Тогда же Джозефом Рекэмиром был использован термин «метастаз» как вариант распространения рака «через кровь».

Рудольф Вирхов (1821-1902), немецкий патолог, описывал микроскопическую картину некоторых форм рака. В 1895 г. Вильгельм Конрад Рентген получил Нобелевскую премию за открытие рентгеновских лучей. Спустя 3 года французские ученые Пьер и Мари Кюри открыли радий. В 1900-1950 гг. радиотерапия была самым эффективным методом лечения опухолей [3].

Лимфома Ходжкина была впервые описана в 1832 г. Томасом Ходжкином как «заболевание, при котором поражаются лимфатические узлы и селезенка». Спустя два десятилетия, в 1865 г., Самуэль Уилкс предложил назвать это состояние болезнью Ходжкина, изучив описанные Т. Ходжкином

случаи и добавив к ним 11 собственных наблюдений. Термин «лимфогранулематоз» был впервые озвучен Карлом Штейнбергом в 1898 г. и официально введен в медицинскую терминологию в 1904 г. на VII съезде немецких патологов в Вене. В 2001 г. ВОЗ утвердила название «лимфома Ходжкина» в классификации лимфом.

В 1911 г. Пейтон Рус, изучая этиологию рака, доказал, что саркома может развиваться у здоровых животных путем инъекции им бесклеточного фильтрата опухоли плимутских горных кур, за что в 1966 г. ученый получил Нобелевскую премию [89]. В 1958 г. Деннис Беркитт описал тип лимфомы, которой было дано его имя. Основными чертами этой лимфомы были географическое распространение и связь с вирусом Эбштейна-Барра. Введение понятия «онкогены» и описание их роли в этиологии некоторых раковых синдромов дало возможность получить Нобелевскую премию епископу Майклу Бишопу и Гарольду Вармусу (1989) [70]. Позже революционные открытия в молекулярной онкологии привели к развитию новых технологий в диагностике и лечении рака, например, производство моноклональных антител методами Колера и Милштайна [64].

Самыми ранними эффективными химиотерапевтическими препаратами были колхицин, бензол и мышьяк, которые, однако, обладали серьезными побочными действиями. Во время Второй мировой войны изучено боевое химическое вещество – горчичный газ – осложнением использования которого являлась лейкопения. Это знание было применено в лечении лейкозов и лимфом. В 1942 г. внутривенное введение азотистых аналогов иприта (мустаргена, эмбихина) позволило контролировать деление клеток при лимфоме [48]. Это было началом изучения химиотерапевтических агентов для лечения опухолей.

В 1947 г. Сидни Фарбер сообщил об излечении детей от лейкоза при использовании аминоптерина [14]. Двумя годами позже были открыты цитостатические свойства метотрексата при терапии лейкозов и других форм рака. Им же были выявлены противоопухолевые свойства

адренокортикотропного гормона. Открытия других препаратов, таких как противоопухолевые антибиотики, алкилирующие средства, алкалоиды барвинка, нитрозомочевина, гормоны, ферменты, антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы и др., дало надежду на полное излечение от рака.

В 50-60-е гг. прошлого века впервые появились объединения и исследовательские группы по изучению эффективности программ и новых комбинаций лечения опухолей у детей. В 1955 г. была создана Группа по изучению химиотерапии острых лейкозов, позднее переименованная в Группу изучения рака у детей (CCG – Children’s Cancer Group). В 1979 г. от Юго-Западной онкологической группы (SWOG – South-West Oncology Group) отделилось педиатрическое направление, названное Педиатрическая онкологическая группа (POG – Pediatric Oncology Group). В 1969 г. и в 1972 г. были основаны Группы по изучению опухоли Вильмса (NWTSS – National Wilm’s Tumor Study Group) и рабдомиосаркомы (IRSG – Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group) соответственно [6].

В те годы подростки и молодые взрослые лечились по педиатрическим протоколам, при создании которых не учитывались особенности биологии и нозологии опухолей, молекулярная генетика, фармакокинетика лекарств и т.д. у данной категории пациентов. И только при слиянии нескольких «детских» групп (а именно, CCG, POG, NWTSS и IRSG) в единую Группу по исследованию опухолей у детей (COG – Children’s Oncology Group) появился Комитет, изучающий особенности терапии злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых.

### ***1.3. Эпидемиология подросткового рака***

Подростки и молодые взрослые, страдающие раком, представляют собой особую группу среди онкологических больных. Многочисленные проблемы, с которыми сталкиваются пациенты этого возраста от момента появления первых симптомов заболевания, на протяжении интенсивного лечения и последующей реабилитации, упускаются из виду либо недооцениваются большинством специалистов.

Поведение подростка, юноши определяется, прежде всего, маргинальностью его положения. Переходя из детского мира во взрослый, подросток не принадлежит полностью ни к тому, ни к другому. Специфичность его социальной ситуации и жизненного мира проявляется и в психике, для которой типичны внутренние противоречия, неопределенность уровня притязаний, повышенная застенчивость и одновременно агрессивность, склонность принимать крайние позиции и точки зрения, и на физическом уровне. Для подростков переход от детства во взрослое состояние эмоционально напряжен, а столкнувшись с тяжелым онкологическим заболеванием, они испытывают панический страх и неопределенность.

Проблема подросткового рака обсуждается в мировой литературе уже на протяжении многих лет, однако до сих пор нет четкого определения возрастных границ для этой группы. А. Butow и соавт. (2010) в статье, посвященной психологическим проблемам больных раком молодых людей, используют определение подросткового возраста, данного Всемирной Организацией Здравоохранения, как возрастного диапазона от 12 до 24 лет [28]. Однако большинство авторов описывают возраст от 15 до 29 лет, при возможности расширяя границы до 39 лет. В частности, группа по изучению онкологической заболеваемости у подростков и молодых взрослых Национального Института Рака (NCI) (США) сосредоточила свои усилия на диагностике и лечении онкологических заболеваний у людей в возрасте от 15 до 39 лет [113]. В монографии, посвященной эпидемиологии, выживаемости и отдаленным последствиям лечения опухолей у подростков и молодых взрослых, обсуждается возраст в диапазоне 15-29 лет [25]. Несоответствия в определении границ возраста у подростков и молодых взрослых объяснимы, учитывая разное по скорости созревание биологических и психологических процессов и, соответственно, переход от периода детства к «взрослости» в западных культурах.

В России подростки от 15 до 19 лет составляют 6,5% населения, а молодые 20-29-летние взрослые - 17,2%, при этом заболеваемость злокачественными опухолями у них превышает таковую у детей в 1,3 и 4,0 раза соответственно [2]. Во многих экономически развитых странах около 2% опухолей приходится на возраст 15-30 лет. Злокачественные новообразования в этой группе являются второй по распространенности причиной смерти после травм [17].

Заболеваемость раком у молодых людей в США и Европе варьирует в диапазоне от 15 до 27 случаев на 100 тыс. населения, увеличиваясь с каждым годом на 0,9% [86]. Высокий ежегодный прирост заболеваемости отмечен для меланомы (на 5%), неходжкинской лимфомы (НХЛ) и опухолей яичка (по 2% соответственно). Изучение структуры онкологической заболеваемости в возрасте от 15 до 19 лет показало, что наиболее распространены среди подростков опухоли яичек (15%) и лимфома Ходжкина (16%), далее в порядке убывания следуют опухоли центральной нервной системы (ЦНС), неходжкинские лимфомы, рак щитовидной железы, злокачественная меланома и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (рис. 1) [102]. Эти опухоли составляют более двух третей от общего количества злокачественных новообразований [85].



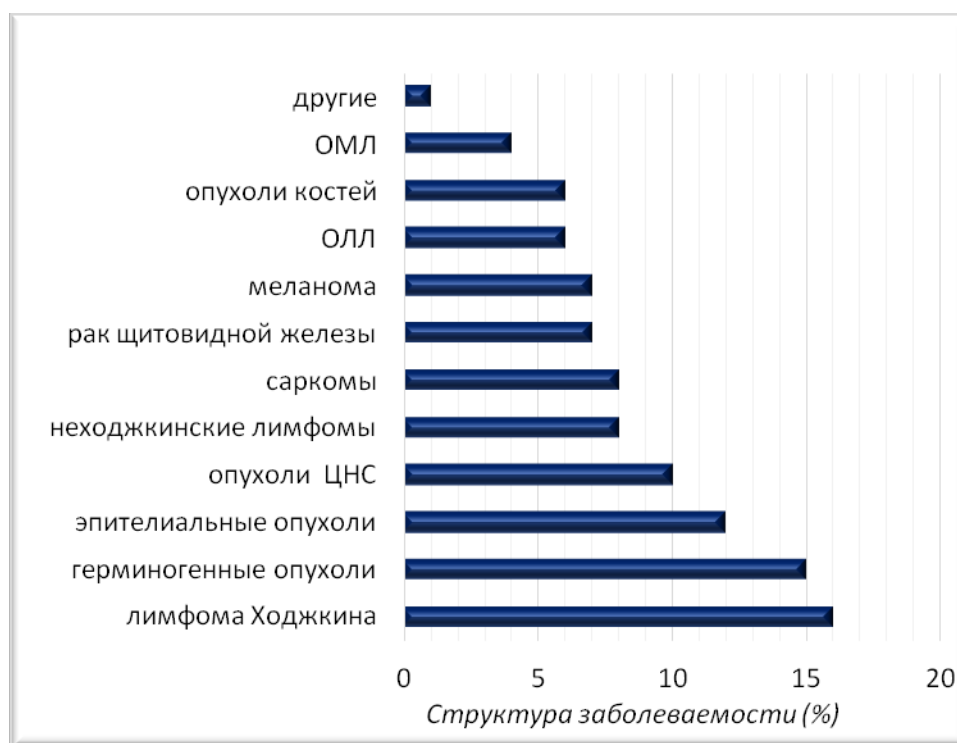


Рис. 1. Структура онкологической заболеваемости у подростков 15-19 лет (ОМЛ – острый миелобластный лейкоз)

Среди герминогенных опухолей у юношей чаще встречаются несеминомы, а в большинстве случаев лимфомы Ходжкина отмечен подтип нодулярного склероза [73, 117]. У 15-19-летних пациентов на долю неэпителиальных новообразований приходится 88% всех случаев злокачественных процессов, в то время как эпителиальные опухоли составляют лишь 12%, при этом заболеваемость раком с возрастом неуклонно увеличивается [115].

Структура заболеваемости злокачественными опухолями у молодых людей значительно отличается от структуры у детей, и такие эмбриональные опухоли, как нефробластома, нейробластома, медуллобластома, ретинобластома и гепатобластома практически не встречаются [107]. Рабдомиосаркома составляет лишь четверть сарком мягких тканей наряду с синовиальной саркомой, липосаркомой и фиброзной гистиоцитомой. Острый лимфобластный лейкоз встречается в 6% случаев в отличие от детей, у которых его удельный вес составляет 30% [24]. Среди пациентов в

возрастной группе от 20 до 30 лет наиболее распространены ЛХ, герминогенные опухоли, меланома, опухоли ЦНС, костей и саркомы мягких тканей (рис. 2) [20, 26].

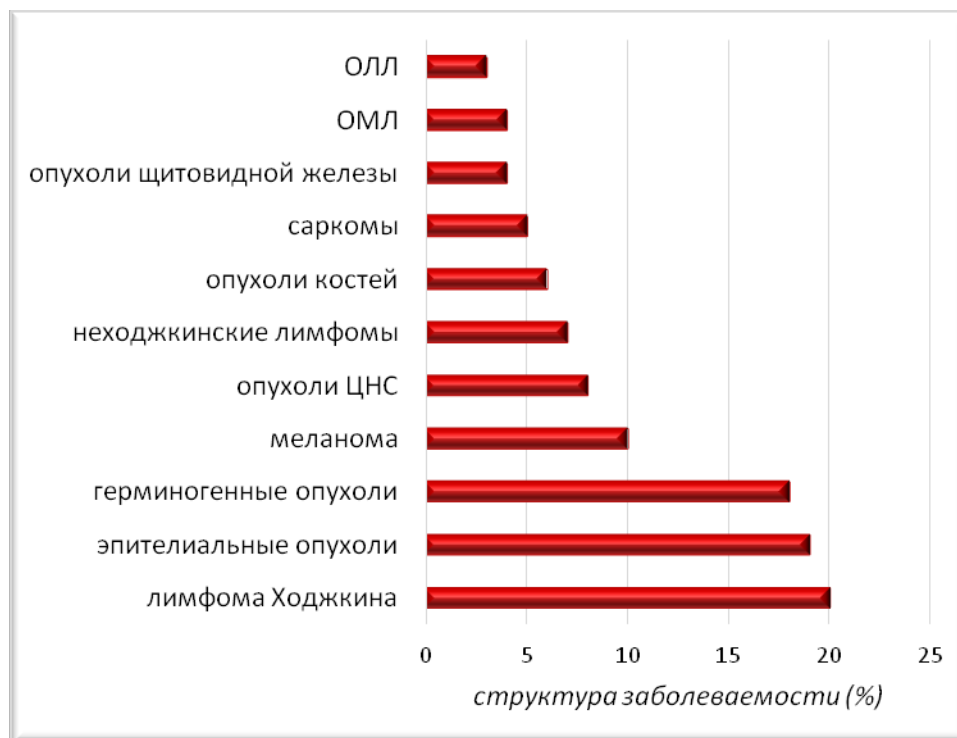


Рис. 2. Структура онкологической заболеваемости у молодых взрослых 20-30 лет

Пик заболеваемости ЛХ и опухолями гонад приходится на возраст 20-30 лет. Новообразования яичников у 15-19-летних чаще представлены герминогенными опухолями (60% случаев), тогда как у 20-24-летних девушек в 70% случаев имеет место рак [116]. У подростков и молодых людей крайне редко встречается рак органов пищеварения и мочеполового тракта, распространенный у пожилых людей. Относительная частота эпителиальных опухолей в разных возрастных группах отражена на рис. 3.

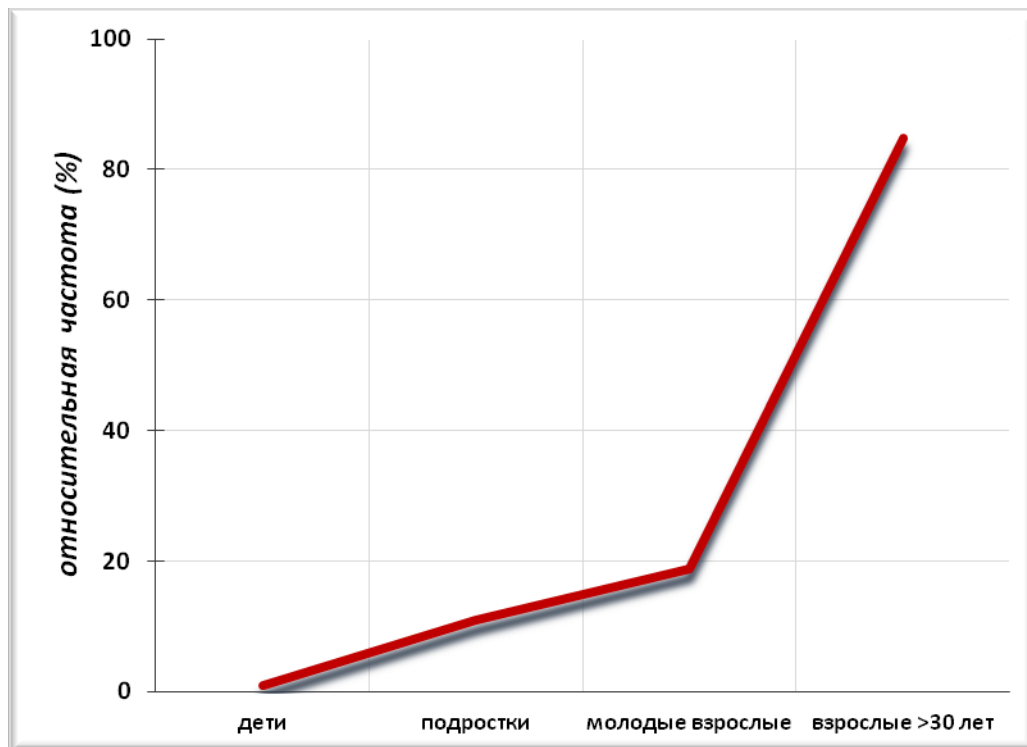


Рис. 3. Эпителиальные опухоли органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, головы, шеи и кожи (кроме меланом)

Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями по возрасту представлены на рис. 4. Минимальный уровень отмечен у школьников 10-14 лет, составляя 9,07 на 100 тыс. населения. С возрастом заболеваемость начинает расти, достигая у молодых взрослых значения 35,66 на 100 тыс.

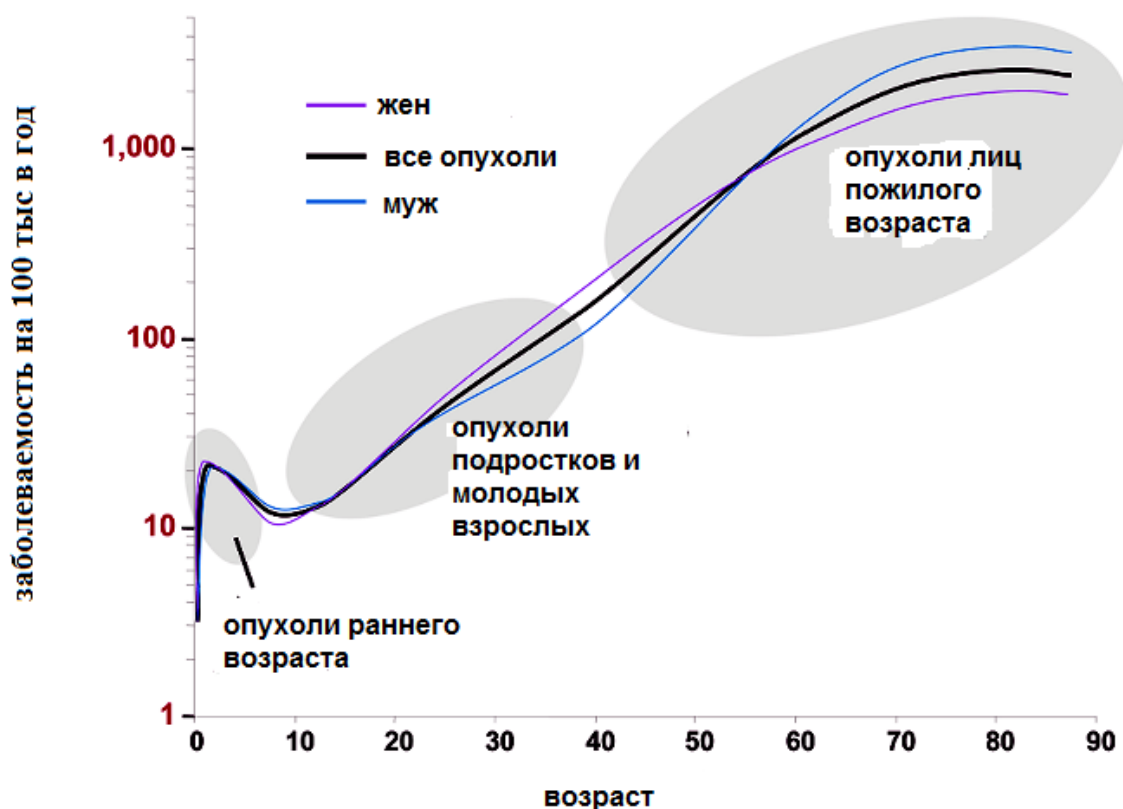


Рис. 4. Заболеваемость (на 100 тыс.) различных возрастных групп населения злокачественными новообразованиями в 2013 г. [4]

Структура онкологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых в России мало отличается от общемировых показателей (рис. 5, 6). У детей преобладают лейкозы (32,7%), частота которых с возрастом снижается, достигая минимума у молодых взрослых 25-29 лет (3,7%). У юношей и девушек значительно реже, чем у детей, встречаются опухоли ЦНС. Пик заболеваемости ЛХ и опухолями костей приходится на возраст 15-19 лет (19,62 и 9,36% соответственно).

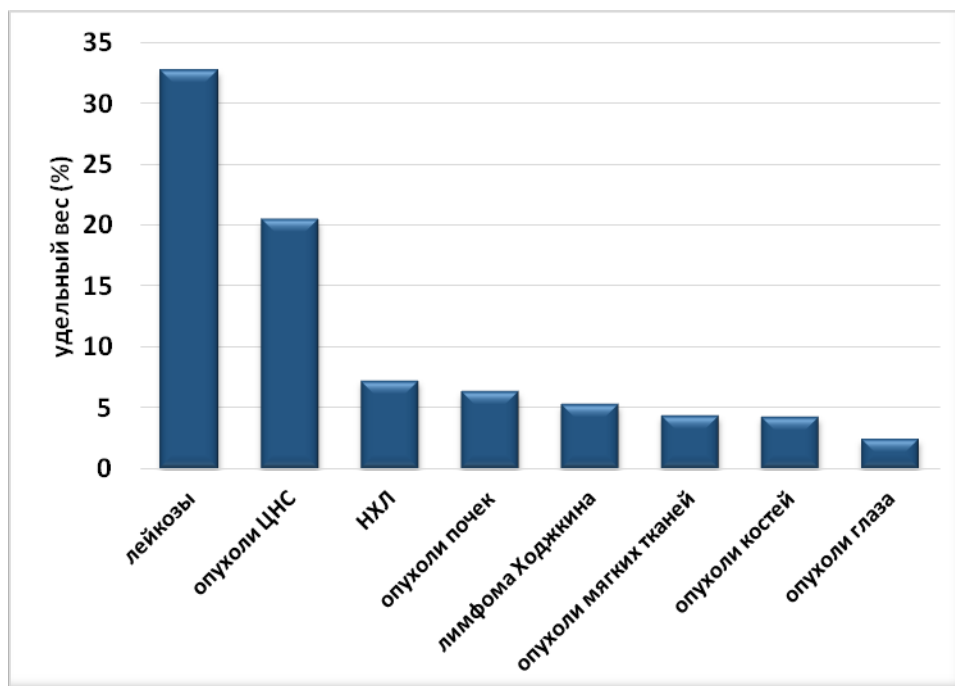


Рис. 5. Структура онкологической заболеваемости у детей в возрасте 0-14 лет [2]

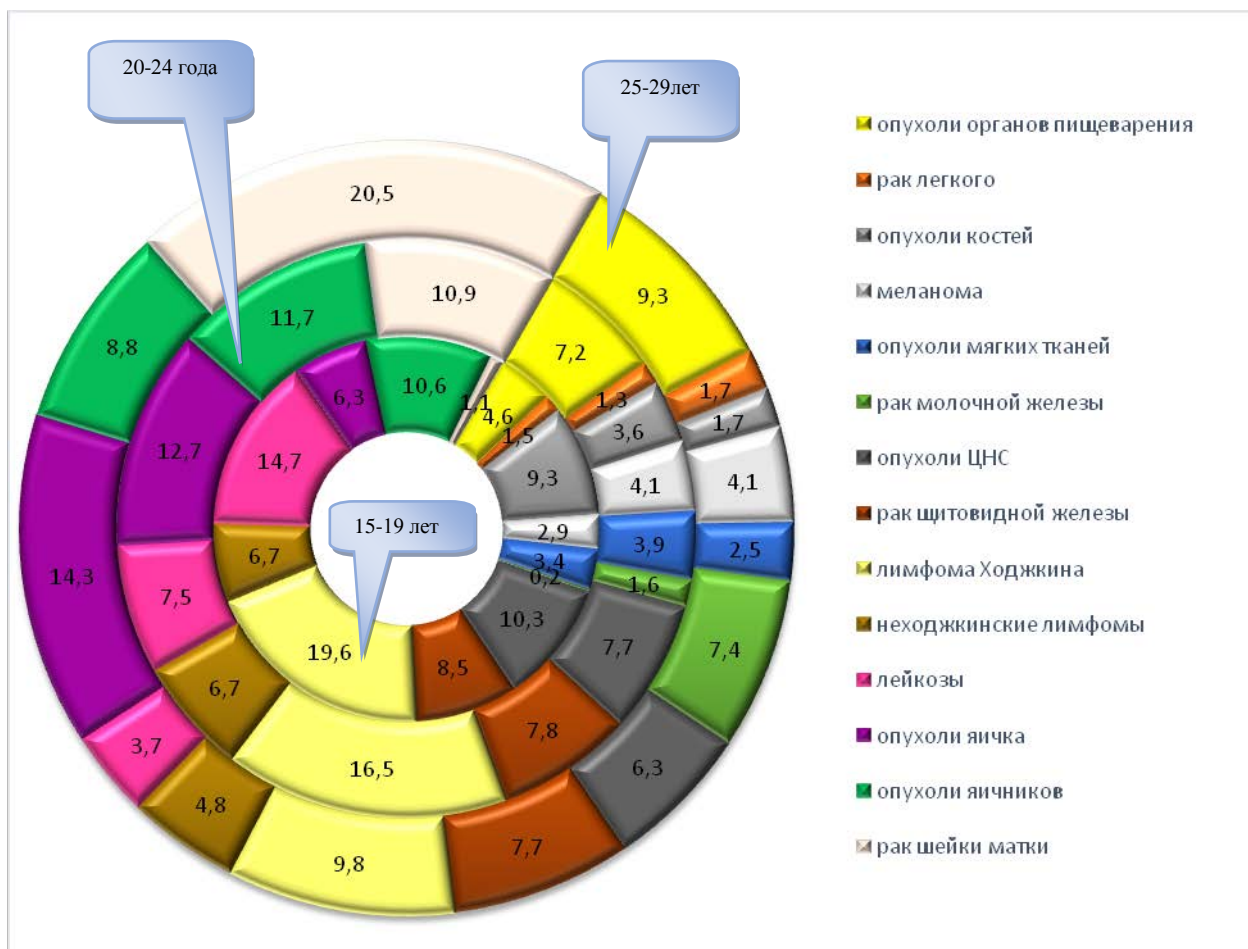


Рис. 6. Структура онкологической заболеваемости у подростков и молодых взрослых в России [4].

В период с 1993 по 2013 гг. в России отмечен рост заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей от 0 до 14 лет и молодых взрослых в возрасте 20-29 лет (рис. 7). В группе подросткового возраста подъем заболеваемости произошел в 1997-2001 гг., в дальнейшем цифры стабилизировались на уровне 14-15 случаев на 100 тыс. населения в год [15].

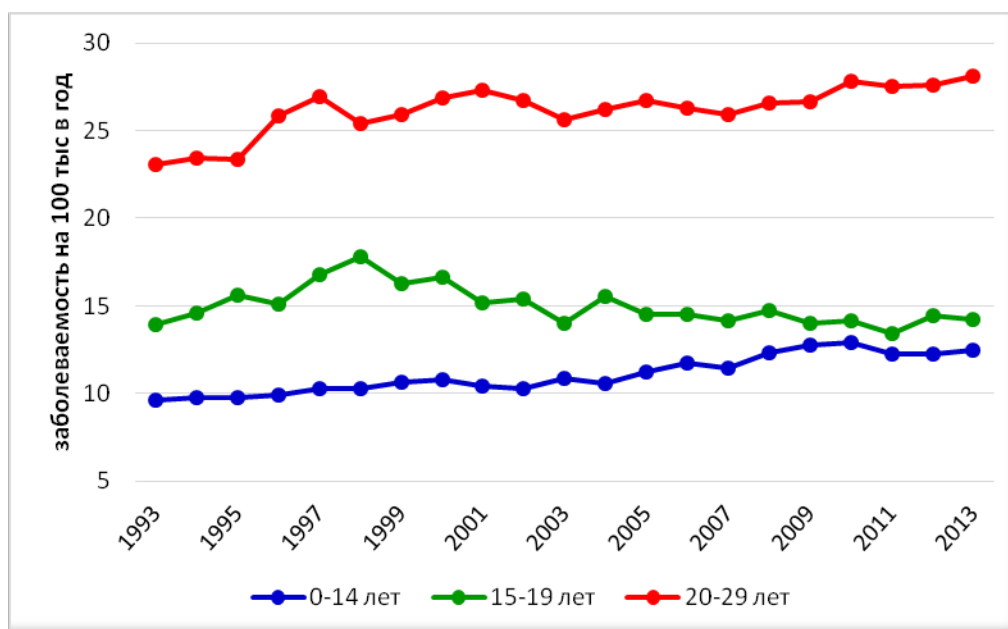


Рис. 7. Динамика роста заболеваемости злокачественными новообразованиями в России

Подобные тенденции прослеживаются во многих экономически развитых странах. В Итальянском исследовании AIRTUM (Italian Association of Cancer Registries Working Group - рабочая группа Итальянской Ассоциации раковых регистров) указывает на рост заболеваемости злокачественными новообразованиями у подростков за период с 1998 по 2008 гг., в частности, увеличение частоты НХЛ на 3%, ЛХ на 3,5%, рака щитовидной железы на 6%, меланомы на 8%, при этом несколько ниже была заболеваемость ОЛЛ [88]. Пятилетняя общая выживаемость составила 86% у подростков и 82% у детей. Лечение в специализированных центрах получили 92% детей и лишь 25% подростков.

В Нидерландах проведено популяционное исследование заболеваемости раком у 23161 молодых людей в период с 1989 по 2009 гг.

[17]. За этот период показатель заболеваемости увеличился с 28 до 43 на 100 тыс. мужского населения и с 30 до 40 на 100 тыс. женского населения. Среди наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований у мужчин были тестикулярный рак и меланома, у женщин – меланома и рак молочной железы. Лимфома Ходжкина занимала третье место по распространенности у обоих полов. Пятилетняя общая выживаемость в среднем составила 80% и 82% для юношей и девушек соответственно. С течением времени выживаемость увеличилась с 74% до 86% у мужчин и с 79% до 86% у женщин [17].

Изучение популяционного ракового регистра в Австралии группой исследователей Западно-Австралийского Университета (The University of Western Australia) в период с 1982 по 2007 гг. выявило повышение заболеваемости у мужчин в возрасте 15-39 лет при неизменных показателях у женщин [49]. Смертность снизилась на 2,6% у мужчин, у женщин снижение смертности произошло на 4,6% за исключением случаев остеогенной саркомы и рака легких, показатели смертности от которых не претерпели изменений.

#### ***1.4. Динамика общей выживаемости подростков и молодых взрослых***

Сейчас уже неоспорим тот факт, что результаты лечения больных раком молодых людей значительно хуже, чем пациентов детского и пожилого возраста. И хотя общая выживаемость (ОВ) у пациентов с опухолями резко возросла в последние годы, у подростков этот показатель изменился не столь впечатляюще. В 70-х гг. прошлого столетия цифры общей выживаемости больных раком подростков были выше, чем у детей и пожилых пациентов, однако это преимущество снижалось в течение последующих двадцати лет и было утеряно в середине 90-х гг. Популяционный анализ эффективности лечения злокачественных опухолей в США за последнюю четверть века показал, что при более высоких темпах роста заболеваемости раком у подростков и молодых взрослых в возрасте от

15 до 45 лет, значительных успехов в улучшении выживаемости в этой возрастной категории не достигнуто [25]. В частности, среднегодовое улучшение 5-летней выживаемости превысило 1,5% у детей младше 15 лет и взрослых старше 50 лет. Однако у лиц в возрасте 15-24 лет улучшение отмечено в среднем менее чем на 0,5%, а в возрасте 25-34 лет вообще не было никакого заметного прогресса. Причины различий в результатах лечения подростковой и других возрастных групп не совсем ясны и, скорее всего, являются многофакторными.

Стандарты лечения для подростков не установлены до сих пор, поскольку они могут получать терапию как в педиатрических, так и во взрослых клиниках, практикующих разные технологии [44]. Оба подхода считаются эффективными, так как обеспечивают длительные ремиссии и высокие показатели общей выживаемости. Современные режимы химиолучевой терапии позволяют излечить приблизительно 80% больных. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют о худшем прогнозе у подростков, леченных по взрослым программам [6, 52, 53].

### ***1.5. Возрастные особенности фармакокинетики некоторых лекарственных препаратов***

Одним из факторов, потенциально влияющих на результативность лечения, является различие в фармакокинетике противоопухолевых препаратов у детей, подростков и молодых взрослых [111]. Известно, что концентрация препарата в крови и длительность его экспозиции во многом определяют эффективность и токсичность противоопухолевой терапии. Эти параметры хорошо изучены во взрослой популяции. Однако подростки во время процесса роста и полового созревания переживают разнообразные физиологические и физические изменения, которые потенциально могут повлиять на распределение лекарственных средств. Увеличение роста и веса во время подросткового ростового скачка сопровождается полспецифичными изменениями в составе тела. Для девушек характерно большее увеличение жировой массы, в то время как у юношей преобладает прирост мышечной



массы. При этом в последние годы отмечено повышение индекса массы тела среди подростков. Доказано, что подростки с высоким индексом массы тела имеют худшие результаты при лечении острого миелобластного лейкоза [69]. Ожирение не только может повлиять на распределение препарата в организме из-за изменения клиренса лекарственного вещества, но и является дополнительным фактором развития лекарственных осложнений.

Обсуждается влияние активации секреции гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1 [ИПФР-1] и опосредованное значение их для метаболизма лекарственных препаратов через воздействие на половые гормоны и, в конечном итоге, активности печеночных ферментов [80]. Половые стероиды влияют на секрецию гормона роста и его биологическую активность как у мужчин, так и у женщин. Тестостерон стимулирует центральную секрецию соматостатина и активность его на периферии, увеличивающую выброс ИПФР-1. Эстроген повышает секрецию гормона роста по принципу отрицательной обратной связи, ингибируя выброс ИПФР-1. Хотя влияние гормона роста на метаболизм лекарственных средств до конца не изучено, исследования показали, что экзогенный гормон роста может изменить метаболизм препарата. Одна из гипотез заключается в том, что это происходит путем влияния на экспрессию ферментов печени, принимающих непосредственное участие в метаболизме лекарств. В частности, в одном из исследований введение экзогенного гормона роста человека удлиняло время полужизни антипирина со 128 до 176% от контрольных значений [90], однако не получено убедительных доказательств влияния эндогенного соматотропного гормона на метаболизм лекарственных препаратов.

#### ***1.6. Особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза лимфомы Ходжкина в группе молодых пациентов***

Одним из первых заболеваний, принципы лечения которого подверглись тщательной критике и обработке Комитета по изучению онкологической заболеваемости у молодых взрослых, стала лимфома

Ходжкина как самый распространенный злокачественный процесс в молодом возрасте, составляющий около 12% среди опухолей больных 15-29 лет [26].

Удивительной особенностью этого заболевания является бимодальное распределение по возрастам, превалируя в возрастных диапазонах от 20 до 24 и 75-79 лет (рис. 8). Среди больных в возрасте 15-29 лет заболеваемость составляет приблизительно 4,4 на 100 тыс. в год [78].

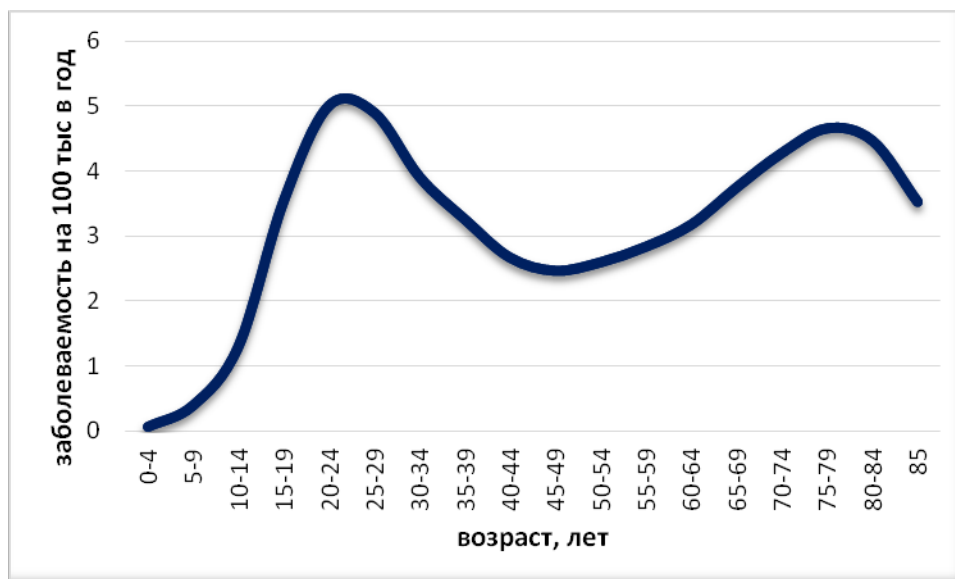


Рис. 8. Заболеваемость лимфомой Ходжкина по возрастам (бимодальная кривая МакМахона)

Закономерности распределения заболеваемости ЛХ по возрастам в России мало отличаются от мировых, имея максимальные значения в возрастных диапазонах от 20 до 29 и 75-79 лет (рис. 9). Среди больных в возрасте 15-29 лет заболеваемость составляет 3,4 на 100 тыс. в год [5].

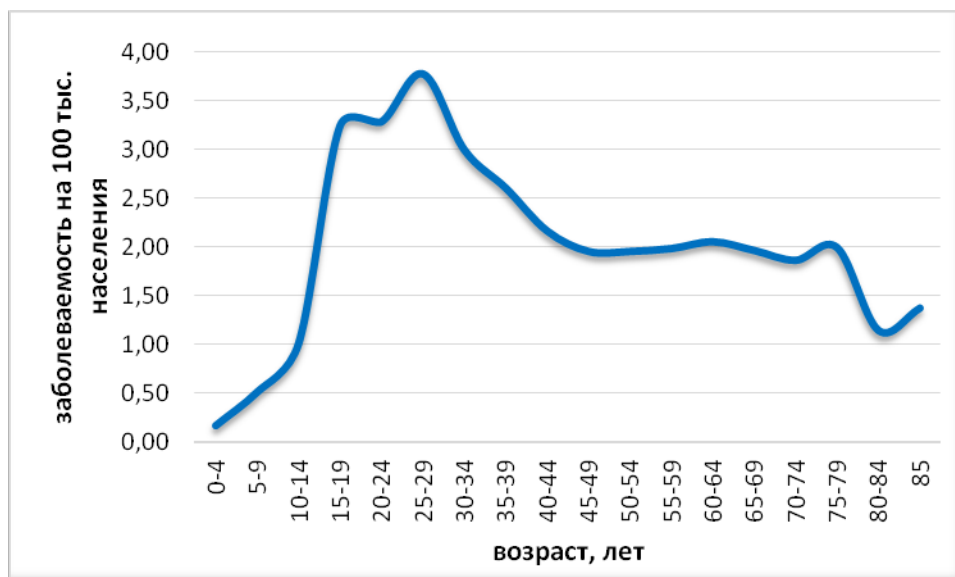


Рис. 9. Заболеваемость лимфомой Ходжкина по возрастам в России в 2014 г.

На рис. 10 представлена диаграмма заболеваемости ЛХ по сравнению с неходжкинскими лимфомами (НХЛ). Первый возрастной пик соответствует началу увеличения случаев НХЛ у взрослых [5].

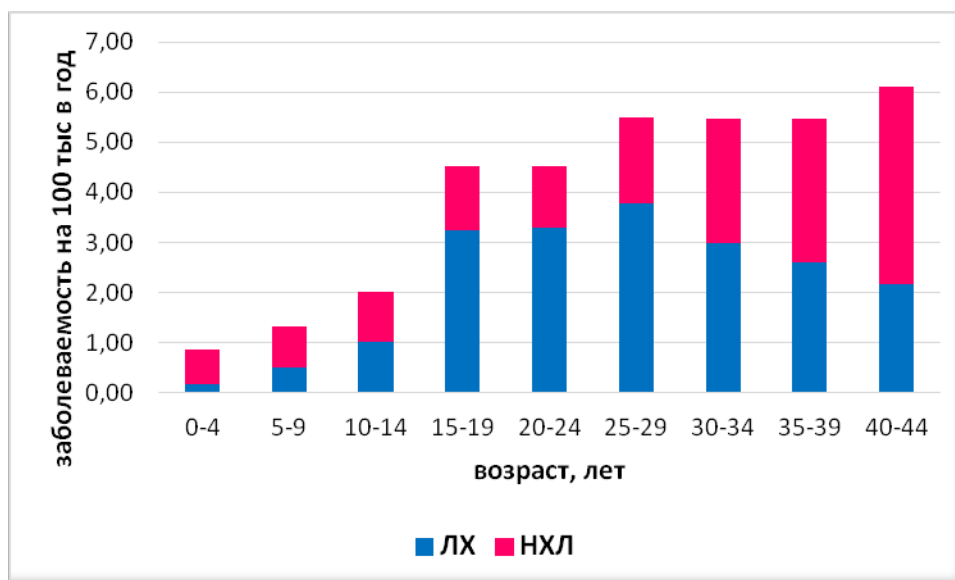


Рис. 10. Заболеваемость лимфомой Ходжкина в сравнении с неходжкинскими лимфомами

Среди заболевших подростков и молодых людей в возрасте от 15 до 34 лет преобладает женский пол, в более старших возрастных группах на первый план по частоте выходят мужчины (рис. 11).

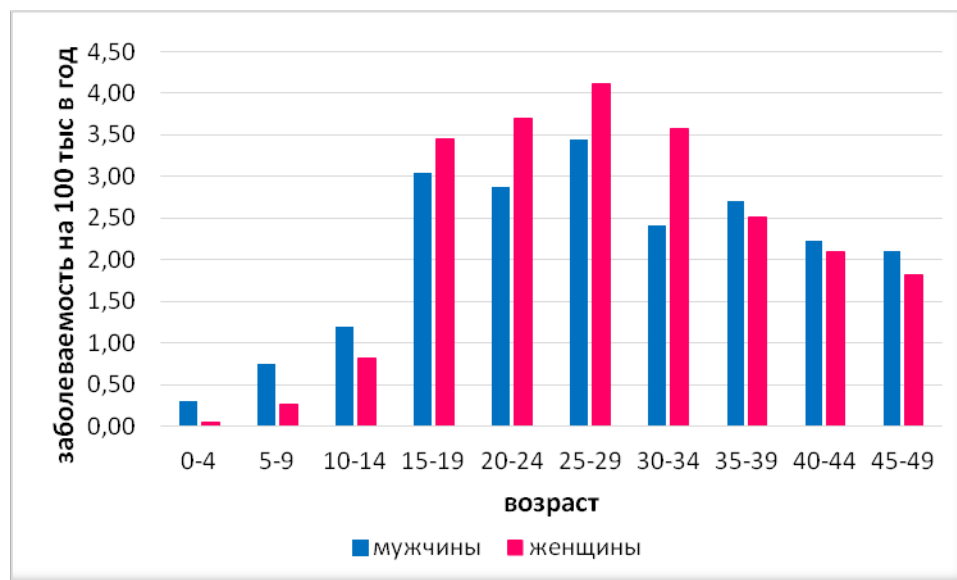


Рис. 11. Заболеваемость лимфомой Ходжкина по полу

По данным N.E. Muller и S. Grufferman [81] заболеваемость ЛХ в последние годы значительно увеличилась в возрастной группе 30-44 года, а в возрасте младше 15 лет и 45 лет и старше – даже статистически достоверно уменьшилась (рис. 12).

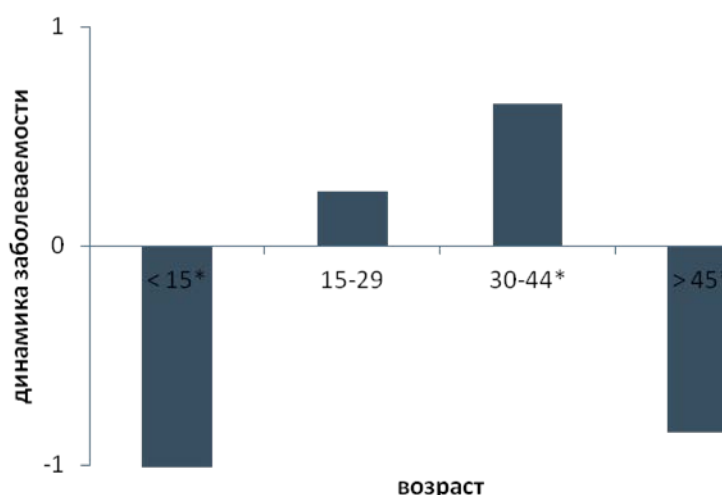


Рис. 12. Динамика заболеваемости ЛХ (\*-  $p < 0,005$ )

Прирост заболеваемости в большей степени коснулся женщин (рис. 13).

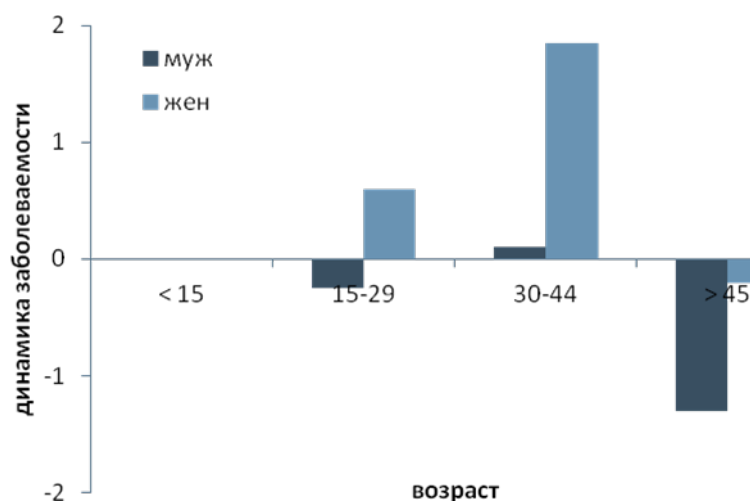


Рис. 13. Динамика заболеваемости ЛХ по полу

В России в период с 2003 по 2013 гг. отмечен прирост заболеваемости у детей и молодых взрослых в возрасте от 25 до 39 лет. Заболеваемость у 15-19и – летних подростков снизилась на 47,2% (рис. 14)

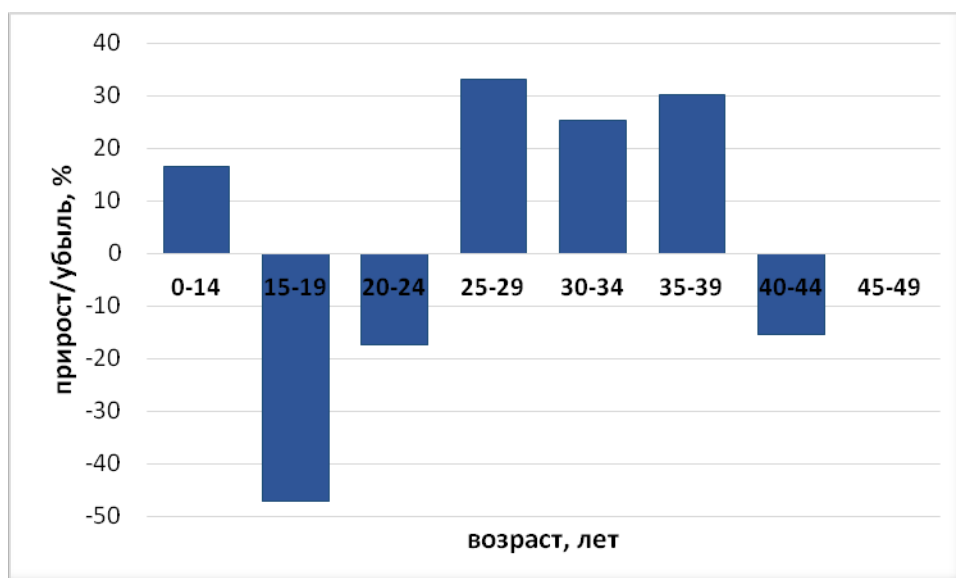


Рис. 14. Динамика заболеваемости ЛХ [15]

Значительных различий в приросте заболеваемости в зависимости от пола не выявлено (рис. 15).

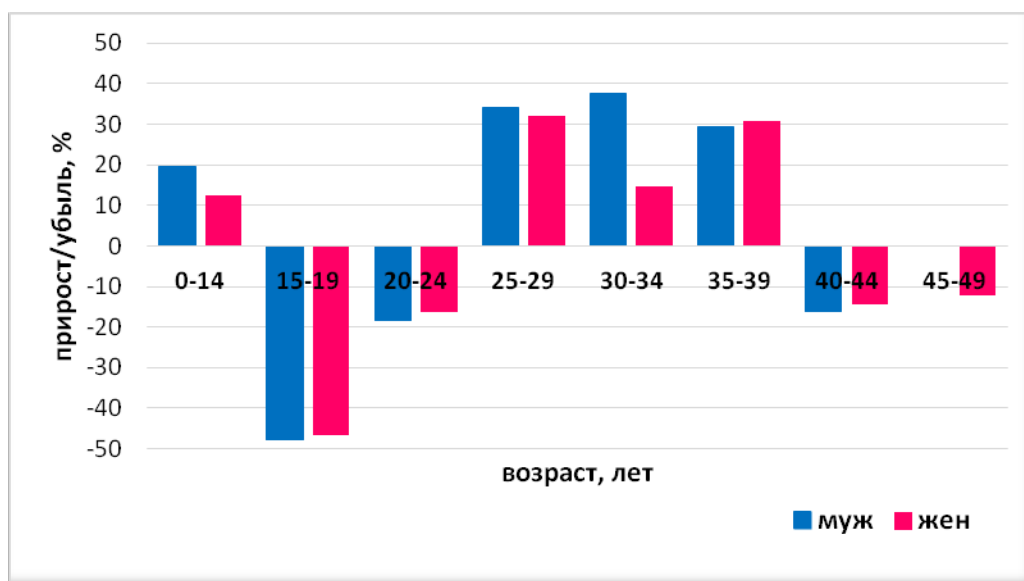


Рис. 15. Динамика заболеваемости ЛХ по полу

В развивающихся странах дети заболевают ЛХ в более раннем возрасте, и среди этиологических факторов превалирует вирусная теория и геномные нарушения в клетках Штейнберга-Рид [101]. В развитых странах ЛХ чаще болеют подростки, молодые взрослые и пожилые люди, что также отражает бимодальная кривая МакМахона (рис. 8). Повышенный риск развития заболевания у детей связан с социально-экономическим статусом и уровнем жизни, включающими жилищную плотность, материнское образование и наличие нескольких сиблингов в семье [31]. Данные условия могут способствовать повышенному инфицированию детей и нарушению клеточного иммунитета. При многих вариантах ЛХ иницирующая роль принадлежит вирусу Эбштейна-Барра (ВЭБ) [18, 58]. Эта связь подтверждается иммуногистохимическим исследованием и с помощью методов молекулярной биологии. Около 40-50% случаев ЛХ связаны с этим инфекционным агентом [19, 46]. Присутствие генома вируса в клетках Березовского-Штейнберга-Рид (БШР) приводит к развитию смешанно-клеточного варианта опухоли. Этот подтип является редким среди

подростков и молодых взрослых, поэтому у этой категории больных ЛХ имеет статус не связанного с инфекцией заболевания (табл. 1) [54]. Среди гистологических вариантов нодулярный склероз ассоциирован с благоприятным прогнозом заболевания [52].

Табл. 1. Эпидемиология ЛХ согласно возрастным периодам

Факторы	Дети < 16 лет	Подростки 16-19 лет	Взрослые > 19 лет
Гистологический вариант	45% - нодулярный склероз, 35% - смешанно-клеточный тип; в развитых странах преобладает нодулярный склероз, в развивающихся – смешанно-клеточный или вариант лимфоидного истощения	80% - нодулярный склероз, 10-20% - смешанно-клеточный	Вариант нодулярного склероза имеет пик у молодых взрослых, его частота снижается с возрастом больного
Связь с вирусом Эбштейна-Барра	Существует, часто при смешанно-клеточном варианте	Минимальна при нодулярном склерозе	Минимальна у молодых взрослых, максимальна у больных старше 50 лет
Пол	Муж:жен = 2:1 в Европе и Америке и 3,5:1 - в Азии	Муж:жен = 1:1	Нодулярный склероз чаще у женщин 20-24 лет
Географическое распространение	Выше уровень заболеваемости в развивающихся странах, редко – в развитых странах	Пик заболеваемости в развитых странах	Второй пик у пожилых
Социально-экономический статус	Выше заболеваемость у пациентов с низким статусом и из больших семей	Более часто с высоким статусом	Двойной повышенный риск с высоким статусом и высшим образованием

Заболеваемость ЛХ повышена среди детей с иммунодефицитными состояниями, например, с атаксией-телеангиоэктазией, синдромами Вискота-Олдрича и Блума. Иммунная недостаточность приводит к повышенной восприимчивости к вирусу Эбштейна-Барра [29, 106]. У подростков и молодых взрослых также существует понятие генетической восприимчивости болезни. Риск развития ЛХ повышен у тех, в чьих семьях уже есть случаи заболевания [47]. Кроме того, отмечено учащение заболеваемости у братьев и сестер (реже у родителей и потомства) [30]. В публикации А.Ж. Swerdlow (2003) представлен ряд близнецовых

исследований, где убедительно показано повышение конкордантности по ЛХ у однояйцевых близнецов [108]. Однояйцевые близнецы имеют 100-кратный повышенный риск заболеваемости, чем разнаяйцевые, тем самым подтверждая наличие генетической составляющей в этиологии ЛХ [76]. Возрастной пик потомства взрослых, перенесших ЛХ, смещается в сторону более молодого возраста [81].

Существует определенная взаимосвязь между социально-экономическим статусом и риском поздней стадии лимфомы Ходжкина у молодых взрослых. В работе R.S. Smith и соавт. (2012) проведен ретроспективный анализ более 7000 пациентов, получавших лечение с 1998 по 2006 гг. в США [103]. Среди больных с прогрессирующей ЛХ было больше мужчин с низким социально-экономическим статусом, при этом пятилетняя выживаемость составила 63%, в то время как у больных с I–II стадиями процесса этот показатель достигал 90%. При сравнении показателей летальности по полу выявлено, что у мужчин старше 15 лет она превышает женскую [103]. Доказано, что мужской пол является неблагоприятным фактором риска у пациентов 15-40 лет. Женщины имеют более благоприятный прогноз заболевания в связи с преобладанием у них локализованных стадий.

### ***1.7. Показатели летальности молодых больных лимфомой Ходжкина***

Летальность пациентов с ЛХ всех возрастов в России в 2014 г. составила 0,66 случаев на 100 тыс. населения. Летальность 15-29-летних пациентов – 0,47 на 100 тыс. в год (рис. 16) [5].



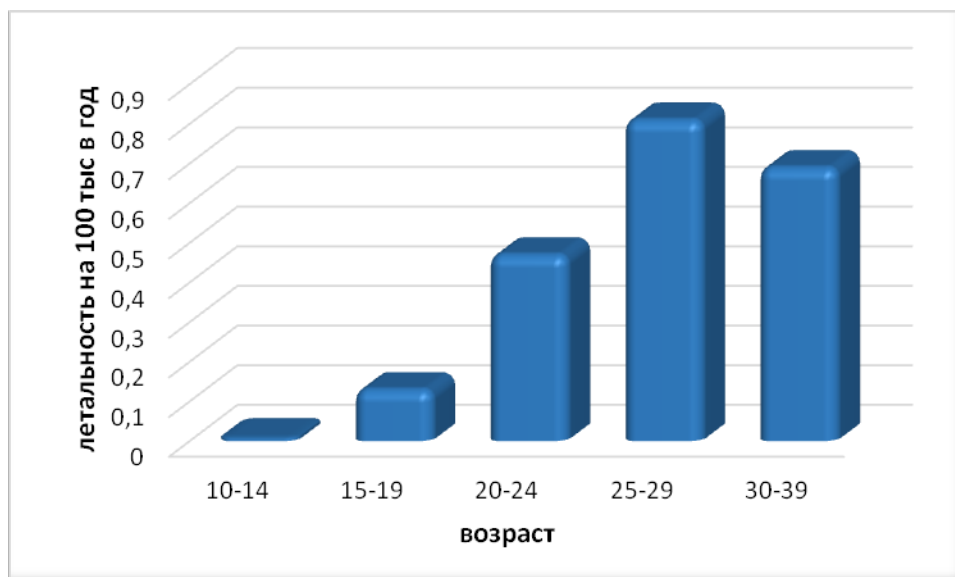


Рис. 16. Летальность больных ЛХ

Летальность больных в возрасте 20-24 года резко возрастает по сравнению с пациентами младшего возраста, достигая 0,47 на 100 тыс. в год (у больных 15-19 лет эта цифра 0,13 на 100 тыс. в год). Уровень летальности 25-29-летних максимальный для группы подростков и молодых людей - 0,81 случай на 100 тыс. населения в год.

Сравнивая показатель летальности по полу, выявлено, что летальность у мужчин всех возрастных групп превышает женскую летальность (рис. 17). Мужской пол является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов 15-40 лет.

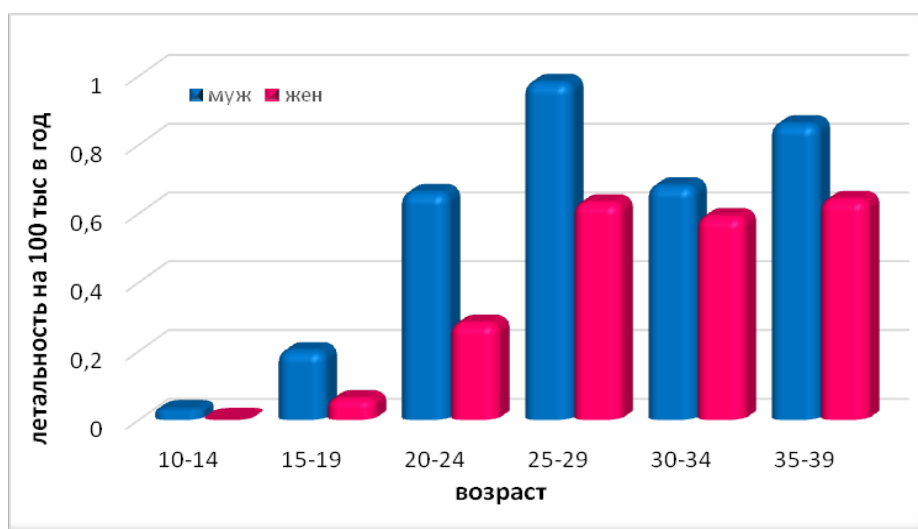


Рис. 17. Летальность пациентов с ЛХ в зависимости от пола

### ***1.8. Современная морфологическая классификация ЛХ***

Диагностика ЛХ основывается на обязательном обнаружении типичных многоядерных гигантских клеток БШР, количество которых в опухоли редко превышает 10% от всего клеточного состава, и крупных одноядерных клеток Ходжкина (КХ) [6].

В настоящее время используется Европейско-Американская классификация лимфом, модифицированная ВОЗ в 2001 и 2008 гг., в которой выделяются классическая ЛХ и нодулярный тип ЛХ с лимфоидным преобладанием (НТЛП) [107]. Классическая ЛХ в свою очередь подразделяется на 4 подтипа: нодулярный склероз (НС), смешанно-клеточный вариант (СКВ), классическая ЛХ, богатая лимфоцитами и тип лимфоцитарного истощения (ЛИ) [51].

*Нодулярный склероз* является наиболее распространенным вариантом классической ЛХ, диагностируемым в 60-80% случаев. Диагностика этого типа основана на выявлении морфологической триады: нодулярный тип роста, наличие склероза и обнаружение лакунарных клеток. Широкие коллагеновые прослойки (склероз) исходят из пораженной и так же склерозированной капсулы и расположены таким образом, что делят пораженный ЛУ на участки округлой формы – нодули (рис. 18). Диагноз не вызывает сомнений при обнаружении хотя бы одного нодулярного узла [109]. При максимальной выраженности склеротических изменений ткань ЛУ может быть практически тотально замещена соединительной тканью с единичными мелкими клеточными скоплениями. При варианте НС описан особый вид клеток БШР – лакунарные клетки. Это крупные клетки с дольчатыми ядрами и относительно более мелкими ядрышками, нежели в классических клетках БШР. При фиксации в формалине происходит ретракция цитоплазмы клетки, что проявляется появлением пустоты (лакуны) вокруг нее [75]. На основании клеточного состава нодулярных структур выделяют два типа НС, однако данное подразделение не является обязательным при формулировке диагноза. Вариант НС часто встречается у

подростков и молодых взрослых (табл.1), обычно поражаются средостение и наддиафрагмальные лимфоузлы.

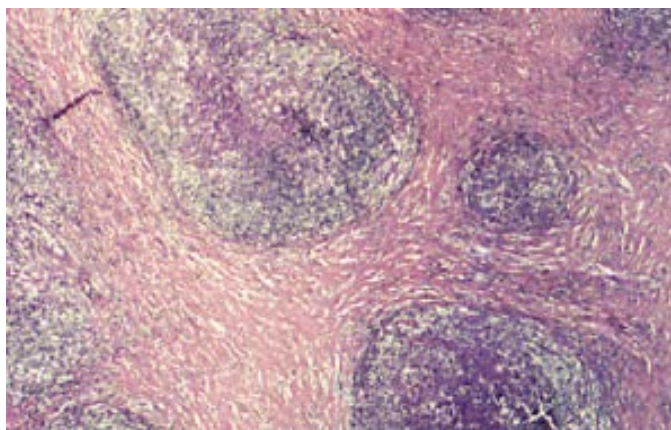


Рис. 18. Нодулярный склероз

*Смешанно-клеточный вариант* диагностируется приблизительно в 15-25% биоптатов. Клетки БШР и клетки Ходжкина многочисленны, легко обнаруживаются (рис. 19). Структура лимфатического узла практически всегда полностью стерта, паракортикальная зона поражена. Много эозинофилов, плазматических клеток, нейтрофилов, гистиоцитов. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастаниями соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза. Встречается в любом возрасте, чаще – у детей.

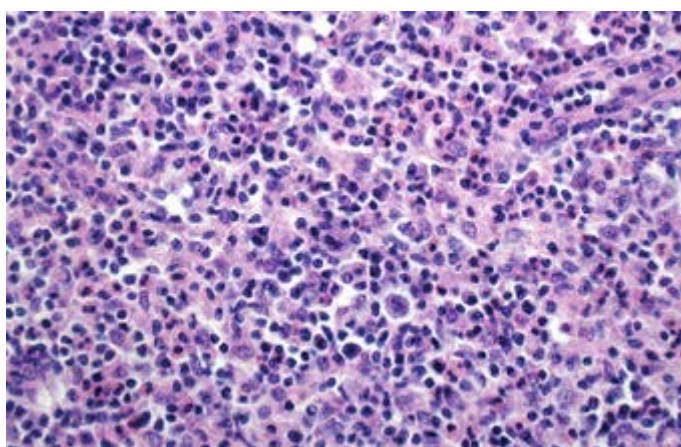


Рис. 19. Смешанно-клеточный вариант ЛХ

*Классическая ЛХ, богатая лимфоцитами*, составляет 5-6% всех случаев. Архитектоника лимфатического узла частично или полностью стерта, могут

быть видны остатки центров размножения фолликулов. Патологически измененные участки располагаются преимущественно в паракортикальных зонах между зародышевыми центрами. Определяется пролиферация лимфоцитов и эпителиоидных гистиоцитов, при этом практически не выявляются нейтрофилы, эозинофилы и плазматические клетки. Клетки БШР немногочисленны (рис. 20). Этот вариант чаще встречается у лиц мужского пола среднего возраста.

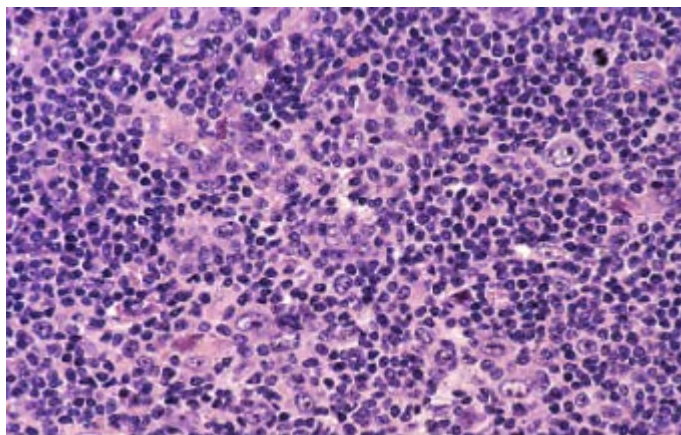


Рис. 20. Классическая ЛХ, богатая лимфоцитами

*Лимфоцитарное истощение* наиболее редкий вариант ЛХ (менее 5%), характеризуется преобладанием клеток БШР по отношению к клеткам микроокружения (рис. 21). Этот вариант включает в себя два подтипа – диффузный фиброз и ретикулярный тип [75]. Диффузный фиброз отличается обилием ретикулиновых волокон и преколлагена в строме пораженного узла, среди которых располагаются небольшие скопления клеток, главным образом, КХ, БШР, фибробласты. Ретикулярный тип характеризуется диффузным вариантом роста, обилием клеток БШР, плеоморфных опухолевых клеток, придающих опухоли саркоматозный вид. Реактивный фон выражен незначительно, нередко обнаруживаются зоны некроза. Этот морфологический вариант более типичен для взрослых и пожилых людей, ВИЧ-инфицированных лиц, отличается наиболее агрессивным клиническим течением.

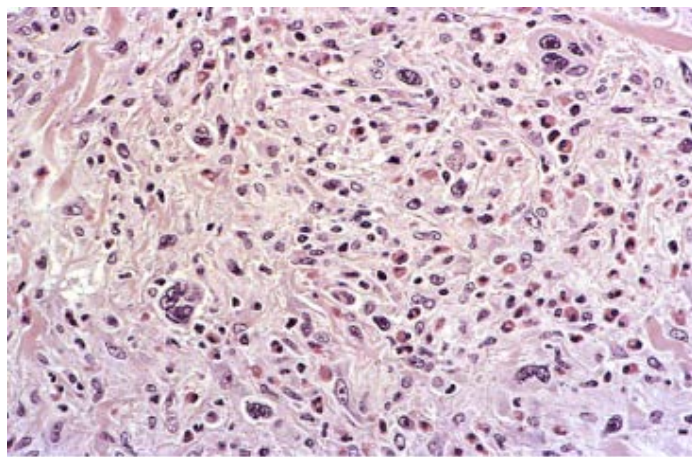


Рис. 21. Лимфоцитарное истощение

*Нодулярный тип с лимфоидным преобладанием* – редкое заболевание составляет около 5% от общего числа ЛХ. Ткань лимфатического узла полностью или частично замещена инфильтратом нодулярного строения, часто сочетающегося с зонами диффузного роста. Субстрат опухоли представлен крупными, преимущественно одноядерными, так называемыми лимфогистиоцитарными клетками, которые иногда сравнивают с воздушной кукурузой ( popcorn-клетки) (рис. 22). Лимфогистиоцитарные клетки обычно располагаются в центральной зоне нодулярных структур и не образуют явных скоплений. Типичные клетки БШР немногочисленны или отсутствуют. Фон опухоли составляют лимфоциты, в меньшем количестве обнаруживаются гистиоциты, которые могут образовывать небольшие скопления. На периферии нодулярных образований иногда встречаются реактивные плазматические клетки. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты почти всегда отсутствуют. В 70% случаев данная патология встречается у мужчин среднего возраста, характеризуется поражением периферических лимфатических узлов. Прогноз заболевания в целом благоприятный, однако в 3-5% случаев отмечается трансформация в крупноклеточную В-клеточную лимфому [6].

В классификации ВОЗ 2008 г. НТЛП был выделен в отдельную нозологическую форму с четкими морфологическими и

иммунофенотипическими характеристиками, отличающими это заболевание от классической ЛХ [109].

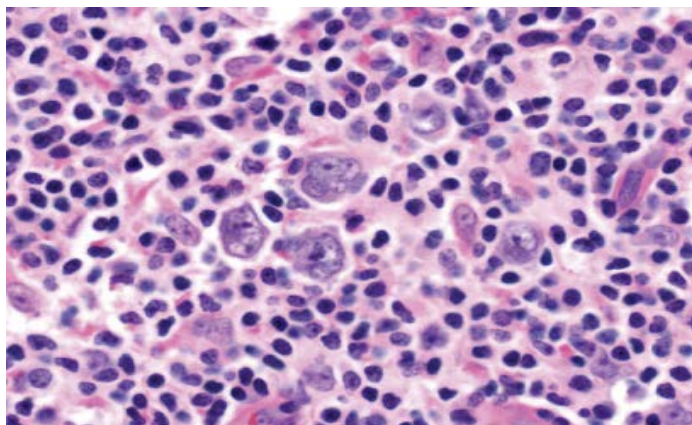


Рис. 22. Нодулярный тип с лимфоидным преобладанием

Для всех типов классической ЛХ характерна экспрессия CD30, которая встречается практически в 100% наблюдений. До 85% образцов опухоли экспрессируют CD15, около 40-45% - CD20 и CD138 и 25% - CD79. Не экспрессируются общелейкоцитарный антиген и Т-клеточные маркеры, крайне редко (не более 5%) обнаруживается эпителиальный мембранный антиген. В 30-50% биоптатов экспрессируется LMP-1 (latent membrane protein - латентный мембранный белок), кодируемый ВЭБ [67].

### ***1.9. Диагностика лимфомы Ходжкина***

ЛХ представляет собой варибельное по первичной симптоматике заболевание. В 80% случаев оно манифестируется шейно-надключичной лимфаденопатией. В 15% и 10% соответственно отмечается увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов. У 60% пациентов в процесс вовлечены медиастинальные лимфатические узлы, причем чаще это больные подросткового и молодого возраста [9]. Средостенная аденопатия может сопровождаться симптомами сдавления сосудов и дыхательных путей, что сопровождается появлением диспноэ и ортопноэ, кашлем. Гепато- и спленомегалия выявляются нечасто. Приблизительно треть больных имеют общие симптомы заболевания (В-симптомы): лихорадку, ночную потливость и снижение массы тела [66].

Диагностика ЛХ осуществляется по принципам, общепринятым в онкологии. Существенная роль в определении степени распространения процесса и контроле терапии в последнее десятилетие отводится методу совмещенной позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с 2-[<sup>18</sup>F]флюоро-2-дезоксид-глюкозой (ФДГ). По данным ряда авторов точность ПЭТ в определении степени распространенности заболевания у больных ЛХ достигает 96% против 56% при использовании других методов диагностики [57]. N.G. Shafer и соавт. (2007) на серии ПЭТ-исследований у 66 пациентов показали чувствительность метода 100%, специфичность – 91%. Выявление после окончания терапии первой линии ПЭТ-позитивных очагов размерами более 5 см служило значимым предиктивным фактором рецидива заболевания. Тем не менее, с учетом достаточно большого числа ложноположительных результатов ПЭТ, эти же авторы рекомендуют обязательную биопсию подозрительных очагов [94].

#### ***1.10. Подходы к лечению ЛХ у подростков и молодых взрослых***

Терапия подростков и молодых взрослых, равно как и детей, является благодарным занятием, т.к. в большинстве своем возможно полное излечение пациентов. Как и в детской практике, у лиц молодого возраста большое внимание уделяется отдаленным последствиям лечения. Терапия может быть осуществлена как по педиатрическим, так и по взрослым программам [45, 38]. Однако данные некоторых исследований свидетельствуют о худшем прогнозе у подростков, леченных в соответствии со стандартами, принятыми в практике «взрослой» онкологии [10, 16, 87, 93, 117].

Различия между детскими и взрослыми подходами к лечению существенны. Согласно взрослым программам проводится стратификация пациентов на ранние (I и II стадии) и распространенные (III и IV стадии) формы [41, 65, 77]. Подростки с распространенными стадиями, придерживаясь данной стратегии, получают 6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD, в то время как в педиатрических протоколах предусмотрена альтернатива других схем с ABVD с целью уменьшения риска пульмо- и

кардиотоксичности, а также введение в программу лечения консолидирующего облучения [22, 74]. В практике 50-х гг. прошлого века лечение благоприятных форм ЛХ и у детей, и у взрослых проводилось с использованием только радиотерапии, что сопровождалось большим числом отдаленных последствий облучения из-за применения высоких доз и широких полей [99]. Сегодня данная методика не используется, уступив место комбинированным программам, что позволяет уменьшать дозы и сокращать поля облучения [21, 38, 105].

В детской практике активно используется риск-адаптированная терапия, основным принципом которой является подбор терапевтического объема согласно наличию и числу прогностически неблагоприятных факторов [7, 8]. Для подростков и молодых взрослых ухудшающие прогноз факторы не определены. В работах М. Smith и соавт. (2003) на сведениях о когорте, состоящей из 328 пациентов в возрасте от 2 до 20 лет, путем многофакторного анализа выделены 5 признаков, коррелирующих с неблагоприятным прогнозом: мужской пол, IIВ, IIIВ и IVстадии, большая медиастинальная масса, уровни гемоглобина  $< 110$  г/л и лейкоцитов  $> 13,5 \times 10^9$ /л. Ответ на лечение также служил предиктивным фактором [104]. В других исследованиях с плохим прогнозом коррелировали вариант нодулярного склероза и наличие В-симптомов [98]. Используя полученные данные, все больные были стратифицированы на 3 группы риска: благоприятную (с локализованными стадиями, вовлечением менее 4 лимфатических зон, отсутствием В-симптомов, экстранодальных и массивных поражений), промежуточную (локализованные стадии, но с большой опухолевой массой) и неблагоприятную (распространенные стадии, локализованные стадии с наличием В-симптомов).

Риск-адаптированная терапия позволяет добиться высоких результатов во всех группах, а в группе с благоприятным прогнозом даже не прибегая к консолидации ремиссии с помощью облучения [82]. Опыт коллег показал, что ЛТ повышает показатели выживаемости в группах больных с В-



симптомами, распространенными стадиями и у пациентов моложе 15 лет [71]. Доказано, что консолидирующая ЛТ не улучшает прогноз при использовании 8 циклов ПХТ (MOPP/ABVD, hybridMOPP/ABV или BEACOPP или ABVPP) [36, 100]. При достижении полной ремиссии после 3-6 циклов такой ПХТ достаточно назначить еще несколько курсов ПХТ, а не ЛТ [22, 71, 113]. Однако такая стратегия нередко приводит к кумуляции доз антрациклинов, блеомицина, алкилирующих препаратов и производных эпиподофиллотоксина, что чревато развитием в отдаленные сроки кардиотоксичности, пневмофиброза и вторичных лейкозов.

Не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся подростков и молодых взрослых с ЛХ. Было лишь доказано, что выживаемость этой категории пациентов выше, чем больных более старшей группы. Однако при сравнении с отдаленными результатами у детей, 5-летняя выживаемость которых превышает 90%, подобных цифр у подростков получено не было. За последние 15 лет опубликовано около 85 результатов исследований, но только в нескольких речь шла о подгруппе подросткового возраста. В двух из них результаты лечения резко отличались от результатов общей когорты больных (табл. 2). В кооперированном исследовании Станфордского университета, онкологического института Дана Фабер и госпиталя св. Иуды была выделена подгруппа с I-II стадиями без массивного поражения и наличия В-симптомов, которая составляла треть от всех пациентов. Больные получали 4 цикла VAMP (винбластин, доксорубицин, метотрексат, преднизолон) с облучением зон поражения. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость составили 100% и 97% соответственно [37]. Небольшие различия касались возрастных периодов (табл. 2).

Немецко-Австрийский протокол был адаптирован для всех стадий. В 1990 г. он подвергся модификации с уменьшением кумулятивной дозы прокарбазина у мальчиков с целью снижения риска развития в отдаленном периоде бесплодия [95]. Не было выявлено различий в результатах лечения по возрастным периодам (до 10 лет, 10-15 лет и старше 15 лет) [40, 96].

Опыт лечения молодых пациентов с ЛХ по протоколу DAL-HD-90 накоплен и в России [1]. При оценке результатов лечения пациентов в возрасте от 15 до 35 лет, не выявлено достоверной разницы в общей и бессобытийной выживаемости в двух возрастных группах, отмечена лишь тенденция к увеличению частоты неблагоприятных событий у молодых взрослых 20-35 лет с распространенными стадиями заболевания. Шестилетняя ОВ по всем группам составила 88,6%, бессобытийная выживаемость у подростков – 85% против 72,7% у молодых взрослых.

Французская группа в лечении ЛХ использовала новую комбинацию VBER (винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон) без антрациклинов и алкилирующих препаратов с последующим облучением зон поражения при «хорошем» ответе в дозе 20 Гр. При «плохом» ответе к данной комбинации была добавлена ПХТ по схеме ОРРА в качестве второй линии. Бессобытийная выживаемость пациентов до 9 лет составила 96%, в группе старше 9 лет – 87%, однако, различия были не достоверны и в многофакторный анализ как значимый предиктивный фактор возраст не попал [68]. L. Yung и соавт. (2004) провели ретроспективный анализ исследования выживаемости подростков с ЛХ [117]. В базе данных Британской национальной группы по исследованию лимфом оказались сведения о 209 больных в возрасте 15-17 лет, леченных в 1970-1997 гг. по взрослым протоколам. Пятилетняя бессобытийная выживаемость для всех стадий составила 50%. В то время, как бессобытийная выживаемость детей, леченных по педиатрическим протоколам колебалась, по сведениям различных исследователей от 79% до 86%. Авторы пришли к выводу, что плохие результаты, вероятнее всего, связаны с лечением по принципам, принятым во взрослой онкологии, и с отсутствием стратификации на группы риска, как это принято в детской практике [117].

В работе R. Herbertson и соавт. (2008) проведен анализ результатов лечения ЛХ у 145 пациентов: подростков 15-19 лет и молодых взрослых 20-25 лет [53]. Всем им проводилась терапия по взрослым программам в одном

учреждении в период с 1969 по 1998 гг. Пятилетняя общая выживаемость у подростков и молодых взрослых всех групп риска были сопоставимы, достигая достаточно высоких цифр: 85,4% у подростков 15-19 лет и 91,4% в возрасте 20-25 лет. У пациентов группы высокого риска разница в пятилетней ОВ оказалась драматической, составляя в группах 15-19 и 20-25 лет 66,7% и 84,4% соответственно.

### ***1.11. Выживаемость больных лимфомой Ходжкина***

Выживаемость детей и подростков достаточно высока по сравнению с другими возрастными группами, однако, кривые постепенно снижаются, не выходя на плато (рис. 23) [13, 53].

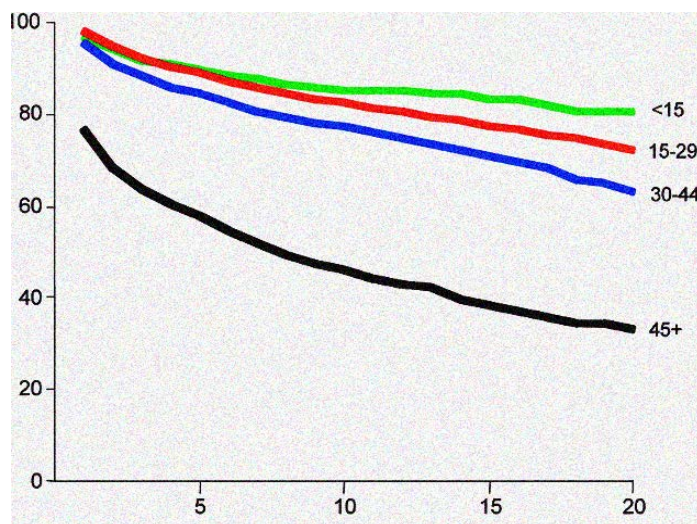


Рис. 23. Выживаемость пациентов различного возраста с ЛХ

Средний ежегодный процент изменения 5-летней выживаемости представлен на рис. 24 [81]. Прогресс в значении коэффициента летальность/заболеваемость наименьший у 15-50-летних больных.

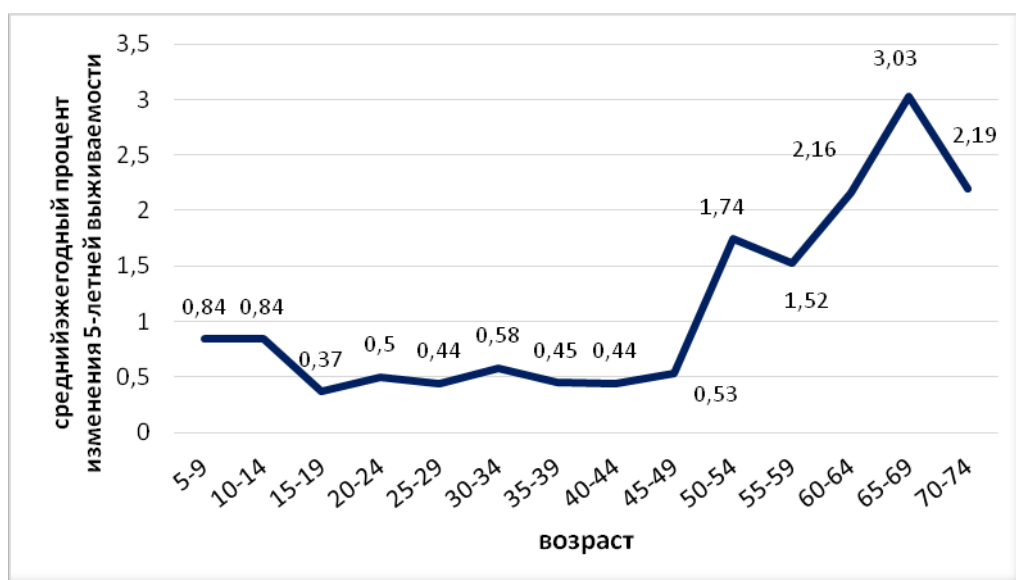


Рис. 24. Средний ежегодный процент изменения 5-летней выживаемости

### ***1.12. Отдаленные последствия лечения***

Лечение подростков и молодых взрослых с ЛХ нередко сопровождается повышенным риском отдаленных последствий, включая вторые опухоли [39, 83]. Большинство больных проживают несколько десятилетий после лечения и представляют собой когорту для исследования отдаленных нежелательных последствий ПХТ и ЛТ [72, 111]. У молодых лиц по сравнению с детьми, находящимися в периоде «вытягивания» и полового созревания, не встречаются нарушения роста, обусловленные воздействием ионизирующего излучения. Однако у пациентов всех возрастов повышен риск развития антрациклиновой кардиотоксичности и радиоиндуцированных вторых солидных опухолей [23, 50, 92].

Облучение средостения у девочек в возрасте 10-16 лет ведет к повышению риска развития рака молочной железы по сравнению с девочками младшего возраста, что подтверждает теорию индуцирования ионизирующим излучением солидных опухолей в растущей ткани молочной железы [97, 110]. Цифры кумулятивной заболеваемости раком молочной железы (13,9% в 40 лет и 20,1% в 45 лет) являются поводом для пересмотра суммарных доз и полей облучения в зависимости от возраста пациентки [62].

Схема MOPP представляет собой первую эффективную комбинацию химиопрепаратов, но со временем выявились тяжелые осложнения ее применения (в частности, больших доз алкилирующих препаратов), а именно, гонадные дисфункции у мужчин, вторые миелодиспластические синдромы и острые миелолейкозы [27]. В надежде уменьшить побочные эффекты были апробированы другие комбинации препаратов [11, 32]. При использовании схемы ABVD удалось, не снижая результатов терапии, уменьшить число отдаленных последствий [42, 59, 79]. Однако среди поздних осложнений начали встречаться ABVD-ассоциированные кардиомиопатии и пневмофиброзы [55]. Лучевая терапия на медиастинальные лимфатические узлы, как правило, усиливает эту токсичность.

Основным методом к снижению отдаленной токсичности в настоящих исследованиях является адаптация интенсивности терапии с учетом прогностически неблагоприятных факторов, имеющих у пациента [104]. Эту цель преследует комбинированная риск-адаптированная терапия с редукцией доз, интенсивности и полей облучения, а также уменьшением кумулятивных доз цитостатических препаратов [34, 35, 43, 56, 91].

За последние годы не было достигнуто существенного прогресса в лечении ЛХ у больных в возрасте 15-29 лет. Отсутствие четкого понимания о выборе необходимой стратегии («детской» или «взрослой») при лечении в данной возрастной группе, по-видимому, является одной из основных причин неудач лечения.

Создание современных протоколов терапии ЛХ у подростков и молодых взрослых, более активное включение пациентов данной группы в исследования позволят со временем добиться лучших результатов выживаемости и снижения частоты отдаленных последствий у больных в возрасте 15-29 лет.

Табл. 2. Основные публикации, касающиеся больных лимфомой Ходжкина подросткового возраста

Автор	Выборка	Число случаев	Подростки	Лечение	Стадия	Результаты лечения	Результаты лечения у подростков	Анализ
Westergaard T. et al. (1997) [114]	Взрослые	229	16-26 лет – 74 пациента	ChIVPP±ЛТ	I-IV	5-летняя DFS/OS: 73,1%/74,4%	5-летняя DFS/OS: 82,4%/86%	В возрасте 16-26 лет OS была выше (p=0,030)
Landman-Parker J. et al. (2000) [68]	Дети	179	14-20 лет – 103 пациента	8 циклов MOPP-ABVD±ЛТ	IIВ-IV	EFS/OS ПХТ+ЛТ:80,9%/87% ПХТ:79%/96%	EFS:72%	Возраст старше 13 лет ассоциирован с худшей EFS (p=0,006)
Calza L. et al. (2003) [29]	Дети	578	15-18 лет – 138 пациентов	Мальчики: 2 цикла OEPA + 2-4 цикла COPP + IFRT 20-25 Гр Девочки: 2 цикла OPRA + 2-4 цикла COPP + IFRT 20-25 Гр	I-IV	5-летняя EFS/OS: 91%/98%	5-летняя EFS/OS: 92%/97%	Возраст не являлся значимым фактором прогноза
O'Leary M. et al. (2006) [84]	Дети	110	13-20 лет – 56 пациентов	4 цикла VAMP + IFRT 15-25,5 Гр	I-II	5-летняя EFS/OS: 93%/99%	5-летняя EFS/OS: 92%/100%	Возраст не являлся значимым фактором прогноза
McMahon B. (1957) [78]	Дети	72	15-19 лет – 40 пациентов	3-6 циклов MOPP или 3 цикла CVPP + ЛТ 35-40 Гр или IFRT 40 Гр	IA-IIВ	5-летняя EFS/OS: 87,6%/91,6%	12-летняя EFS/OS: 88%/92,4%	Возраст не являлся значимым фактором прогноза
Goldin L.R. et al. (2004) [47]	Дети	829	15-19 лет – 328 пациентов	4-6 циклов COPP/ABV или 2 интенсивных цикла с ГМ-КСФ ± LD IFRT	I-IV	3-летняя EFS/OS: 87%/95%	-	-
Kulyova S.A., Kolygin B.A. (2011) [66]	Дети	60	10-18 лет – 54 пациента	2-6 альтернирующих циклов VBVP/ABVD + IFRT 25-36 Гр	I-IV	5-летняя EFS/OS: 82,8%/91,3%	-	Возраст 10 лет и старше являлся одним из неблагоприятных факторов прогноза
Аршанская и др. (2014) [1]	Дети, взрослые	97	15-18 лет -48 пациентов, 19-33 года – 49 пациентов	2 цикла ODPA (жен) или OEPA (муж) при ранних стадиях, дополнительно 4 цикла COPD при распространенных стадиях	I-IV	6-летняя EFS/OS: 79,1%/88,6%	6-летняя EFS/OS: 89,1%/85,0%	Увеличение частоты неблагоприятных событий с возрастом

## Глава 2

### Материал и методы

#### 2.1. Общая характеристика материала

Проанализированы сведения о 203 пациентах (106 подростках 10-18 лет и 97 молодых взрослых 19-29 лет) с лимфомой Ходжкина, получавших лечение в клинике ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» в период с 1989 по 2011 гг.

Основными критериями включения были следующие:

- Морфологически верифицированный диагноз лимфомы Ходжкина.
- Возраст пациентов на момент постановки диагноза от 10 до 29 лет включительно.

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 19 лет. Подростков в возрасте от 10 до 17 лет было 106 (52%), молодых взрослых 18-29 лет – 97 пациентов (48%). Наиболее широко представленной возрастной группой оказались подростки в возрасте от 10 до 14 лет – 63 пациента (31%), подростки 15-19 лет и взрослые 25-29 лет составили по 25% (51 и 50 человек соответственно). Самой малочисленной была группа молодых взрослых 20-24 лет – 39 человек (19%) (рис. 25).

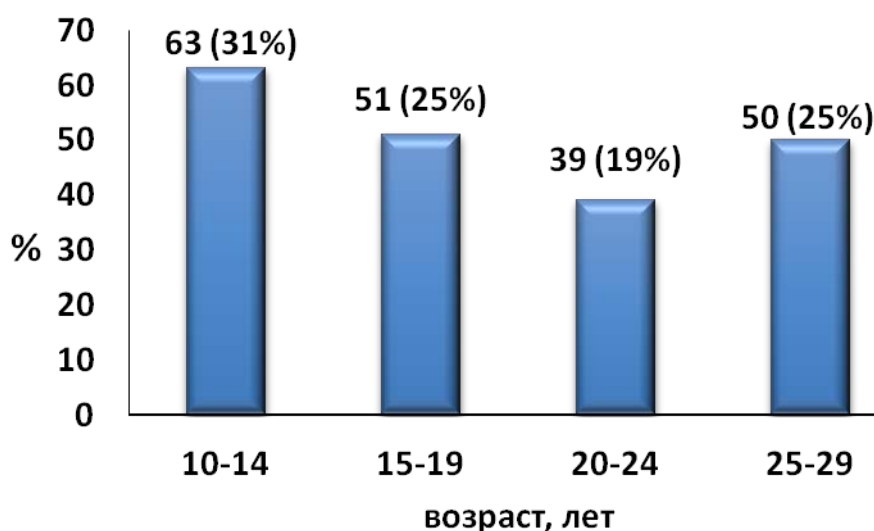


Рис. 25. Распределение пациентов по возрасту

Женский пол преобладал: женщин было 119 (58,6%), мужчин – 84 (41,4%). Соотношение по полу составило (муж : жен) 1,4 : 1.

Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I стадия диагностирована у 7 больных (3,4%), II стадия – у 81 (39,9), III стадия – у 55 (27,1%) и IV стадия – у 60 пациентов (29,6%). Распределение больных по стадиям заболевания в зависимости от возрастной группы представлено на рис. 26.

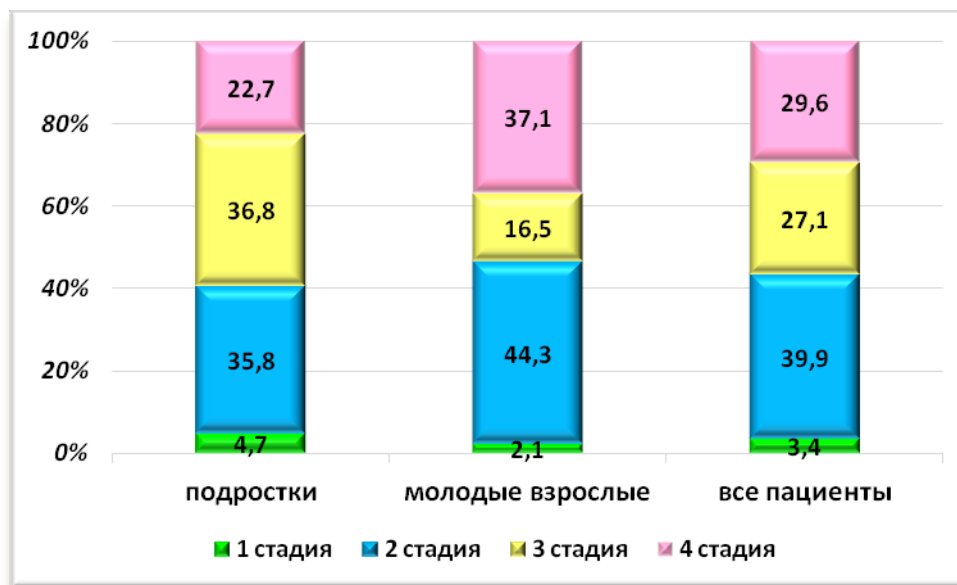


Рис. 26. Распределение больных по стадиям заболевания (%)

В группе подростков в два раза чаще диагностировались I и II стадии заболевания. У молодых взрослых был выше удельный вес 4 стадии.

## 2.2. Диагностический алгоритм

Диагностика ЛХ основывалась на обязательном морфологическом исследовании биопсийного материала и проведении инструментального исследования с целью определения степени распространенности процесса.

Стандарты обследования больных несколько отличались в различные исторические эпохи. И, если в конце 80-х – начале 90-х гг. прошлого века диагностика основывалась на применении радиоизотопных методов исследования (лимфо- миело-, гепато-, лиено- и остеосцинтиграфия) наряду с рутинно используемыми рентгенографией органов грудной клетки в двух



проекциях и носоглотки и ультразвуковой диагностикой (УЗИ периферических лимфатических коллекторов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства), то с середины 90-х стандартом в диагностике стало дополнительное применение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости. При первичном обследовании все больные осматривались отоларингологом. При подозрении на поражение носоглотки, ЦНС или костей дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) заинтересованных областей. В первом десятилетии XXI в. пациентам дополнительно проводилось определение функциональной активности опухолевой ткани методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-дезоксиглюкозой.

При наличии общих симптомов у пациентов с локализованными формами и у всех больных с III-IV стадиями выполнялись аспирационная и трепан-биопсия костного мозга. К общим симптомам относились следующие признаки: потеря более 10% массы тела за последние 6 месяцев, лихорадка выше 38° С, не связанная с инфекцией, проливные ночные поты.

Общеклинические методы включали в себя анализ крови с определением СОЭ, биохимический анализ крови с определением уровней альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), коагулограмма с определением уровня фибриногена, общий анализ мочи.

Обязательными методами функциональной диагностики были ЭКГ и Эхо-КГ с измерением фракции выброса левого желудочка.

Оценка эффективности лечения проводилась после каждого двух циклов полихимиотерапии, перед и после лучевой терапии. Применялись методы визуализации, аналогичные таковым при первичном обследовании.

Стадирование заболевания осуществлялось согласно классификации Ann Arbor (1971), дополненной рекомендациями, принятыми в Коствольте (1989) [6]:

I стадия - поражение одной группы лимфатических узлов (I) или двух смежных групп или одного экстралимфатического органа (или ткани) - (IE);

II стадия - поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное вовлечение одного экстралимфатического органа (или ткани) и одной (или более) лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (IIE), поражение селезенки (IIS) – или несомненное пальпаторное ее увеличение, или увеличение неясно, должно быть радиологическое подтверждение очагов поражения не менее чем двумя методами визуализации (УЗИ, КТ, скintiграфия), если увеличение не пальпаторное, а подтверждено только радиологически и при этом не выявлено очагов – нет поражения;

III стадия - поражение лимфатической системы по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным вовлечением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIE), или с вовлечением селезенки (IIIS), или поражением того и другого (IIIES);

IV стадия - диффузное или диссеминированное поражение одного и более экстралимфатических органов или тканей в сочетании или без вовлечения лимфатических узлов.

Морфологический диагноз основывался на общепринятой гистологической классификации R. Lukes с модификациями ВОЗ 2001 и 2008 гг [107, 109].

У 8 (3,9%) пациентов установлен морфологический вариант ЛХ, богатой лимфоцитами, у 168 (82,8%) – НС, у 17 (8,4%) – СКВ. Варианты ЛИ и НТЛП не встречались. У 10 (4,9%) пациентов морфологический вариант ЛХ определить не удалось. На рис. 27 представлено распределение больных в зависимости от морфологического варианта ЛХ.



Рис. 27. Морфологические варианты ЛХ

Общие симптомы отмечались у 98 пациентов (48,3%), среди них было 46 (43,4%) подростков и 52 (53,6%) молодых взрослых.

Bulky disease (размер наибольшего конгломерата 5 см и более и/или МТИ 0,33 и более) диагностирован у 86 (81,1%) подростков и 66 (68,0%) молодого взрослого.

В табл. 3 суммированы инициальные параметры пациентов на момент первичной диагностики:

В целом, группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим параметрам ( $p > 0,05$ ), однако у подростков характерна большая частота массивного поражения («bulky disease») за счет вовлечения лимфатических узлов средостения ( $p = 0,0630$ ). Группа старшего возраста отличалась распространенностью процесса с поражением более 5 зон лимфатических узлов ( $p = 0,0166$ ) и преобладанием В-симптомов ( $p = 0,3134$ ).

Длительность наблюдения за пациентами составила от 4 месяцев до 18 лет (медиана 3,4 года). Оценена эффективность лечения у 103 из 106 подростков и 97 молодых взрослых.

Табл. 3. Основные характеристики пациентов на момент диагностики.

Показатель	Подростки		Молодые взрослые		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
		106	<b>52,2</b>	97	<b>47,8</b>	203
Возраст	10-17 лет (среднее 13,8)		18-29 лет (среднее 24,3)		10-29 лет (среднее 19,0)	
Пол						
муж	47	<b>44,3</b>	37	<b>38,1</b>	84	<b>41,4</b>
жен	59	<b>55,7</b>	60	<b>61,9</b>	119	<b>58,6</b>
Морфологический вариант						
НС	84	<b>79,2</b>	84	<b>86,6</b>	168	<b>82,8</b>
СК	12	<b>11,3</b>	5	<b>5,2</b>	17	<b>8,4</b>
ЛХ, богатая лимфоцитами	4	<b>3,8</b>	4	<b>4,1</b>	8	<b>3,9</b>
Вариант не определен	6	<b>5,7</b>	4	<b>4,1</b>	10	<b>4,9</b>
Стадия заболевания						
I	5	<b>4,7</b>	2	<b>2,1</b>	7	<b>3,4</b>
II	38	<b>35,8</b>	43	<b>44,3</b>	81	<b>39,9</b>
III	39	<b>36,8</b>	16	<b>16,5</b>	55	<b>27,1</b>
IV	24	<b>22,6</b>	36	<b>37,1</b>	60	<b>29,6</b>
В-симптомы	46	<b>43,4</b>	52	<b>53,6</b>	98	<b>48,3</b>
Размеры наибольшего конгломерата 5 см и более	61	<b>57,5</b>	53	<b>54,6</b>	116	<b>57,1</b>
МТИ 0,33 и более	43	<b>40,6</b>	19	<b>19,6</b>	62	<b>30,5</b>
Bulky disease	86	<b>81,1</b>	66	<b>68,0</b>	152	<b>74,9</b>
Количество зон поражения 5 и более	44	<b>41,5</b>	63	<b>64,9</b>	107	<b>52,7</b>

Число зон поражения у подростков варьировало от 1 до 12, среднее значение 5 (рис. 28).

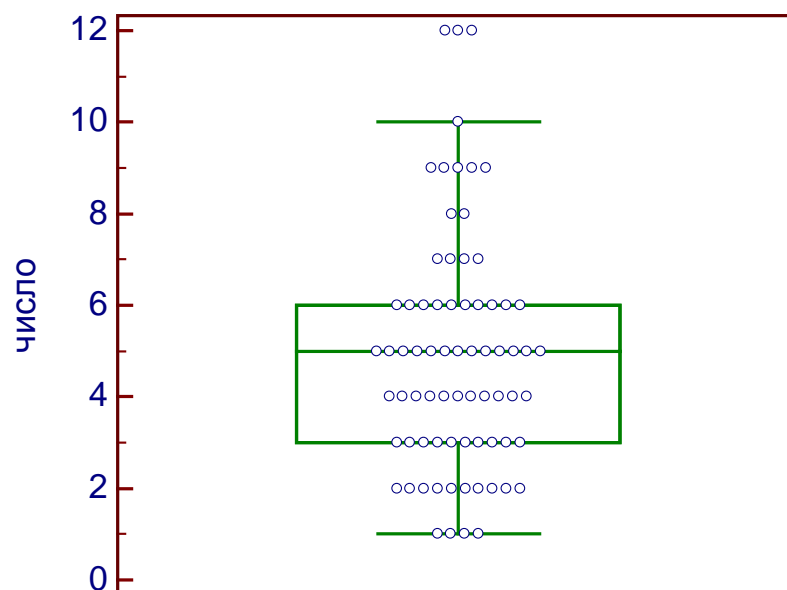
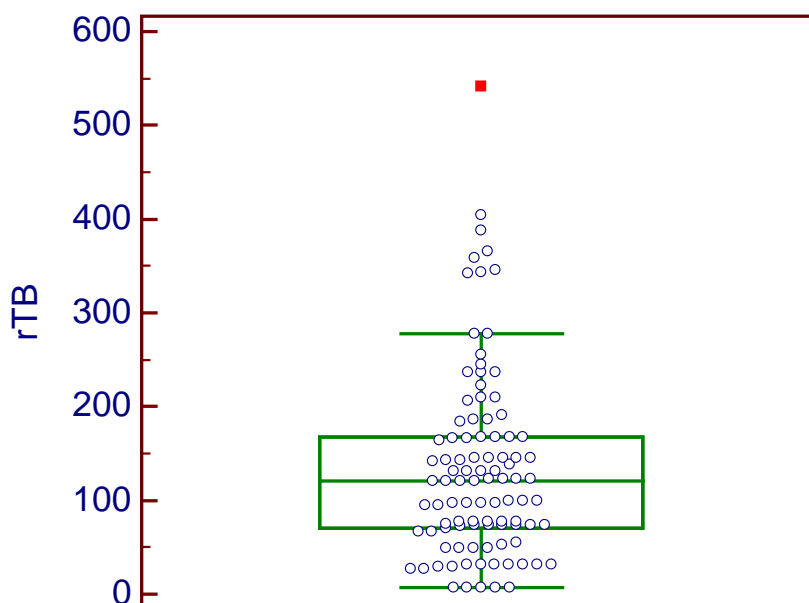


Рис. 28. Среднее значение и количественные границы величины «число пораженных зон»

Средний относительный объем опухолевого поражения составил 134  $\text{см}^3/\text{м}^2$  [7; 541,6]. Стандартное распределение при этом было 101,3  $\text{см}^3/\text{м}^2$  (рис. 29).



\*rTV – relative tumor bulky – относительный опухолевый объем

Рис. 29. Среднее значение и количественные границы объема опухолевого поражения в группе подростков

### **2.3. Методы лечения**

Подросткам 10-17 лет проводилась терапия по педиатрическим протоколам: по программе DAL-ND лечились 40 (38,8%) пациентов, СПБЛХ – 56 (54,3%) больных. Семи подросткам (6,8%) в качестве первой линии терапии была применена схема BEACOPP. В общей сложности 103 подростка получили 375 курсов ПХТ. Количество курсов варьировало от 1 до 6, в среднем - 4 цикла. С целью консолидации ремиссии 68 (66%) подростков подверглись лучевой терапии по различным программам: радикальное облучение – 9 (13,2%), локальное – 38 (55,9%), локо-региональное облучение – 21 (30,9%) пациент. Доза облучения была от 25 до 35 Гр. Лучевая терапия не проводилась 38 больным, что составило 36,9% от всех подростков.

Пациенты в возрасте 18-29 лет получали лечение по «взрослым» программам. Девяносто семи молодым взрослым было проведено в общей сложности 565 курсов химиотерапии, среднее количество циклов составило 6. Примерно в равных долях в качестве первой линии терапии применялись схемы ABVD и BEACOPP (49,4% и 43,3% соответственно). У пяти больных первой линией была схема MOPP (5,2%) и у двух – схемы COP и LVPP (1,0% соответственно). Число линий терапии колебалось от 1 до 10. Шестидесяти четырем больным (66%) лекарственное лечение дополнено облучением в различных режимах. Доза облучения варьировала от 12,5 до 51 Гр. Лучевая терапия по методике вовлеченных зон проведена 23 пациентам (35,9%), расширенных зон – 16 больным (25%), радикальную программу (субтотальное и тотальное облучение) получили 14 пациентов (20,3%), в остальных случаях сведений о режиме лучевой терапии не было.

Сами схемы полихимиотерапии приведены ниже (табл. 4):

Таблица 4. Схемы протоколов DAL-HD и СПБЛХ

Схема	Препараты	Доза препаратов (мг/м <sup>2</sup> )	Пути введения	Дни введения
OPPA	Винкристин	15	В/в	1, 8 и 15 дни
	Адриамицин	40	В/в	1 и 15 дни
	Прокарбазин	100	Р.о.	1-15 дни
	Преднизолон	60	Р.о.	1-15 дни
OEPА	Винкристин	15	В/в	1, 8 и 15 дни
	Адриамицин	40	В/в	1 и 15 дни
	Этопозид	125	В/в	3-6 дни
	Преднизолон	60	Р.о.	1-15 дни
COPP	Винкристин	15	В/в	1 и 8 дни
	Циклофосфамид	500	В/в	1 и 8 дни
	Прокарбазин	100	Р.о.	1-15 дни
	Преднизолон	40	Р.о.	1-15 дни
VBVP	Винбластин	6	В/в	1 и 8 дни
	Блеомицин	10	В/в	1 день
	Вепезид	100	В/в	1-5 дни
	Преднизолон	40	Р.о.	1-8 дни
ABVD	Адриамицин	25	В/в	1 и 15 дни
	Блеомицин	10	В/в	1 и 15 дни
	Винбластин	6	В/в	1 и 15 дни
	Дакарбазин	375	В/в	1 и 15 дни
BEACOPP (baseline)	Блеомицин	10	В/в	8 день
	Этопозид	100	В/в	1-3 дни
	Доксорубицин	25	В/в	1 день
	Циклофосфамид	650	В/в	1 день
	Винкристин	1,4	В/в	8 день
	Прокарбазин	100	Р.о.	1-7 дни
	Преднизолон	40	Р.о.	1-14 дни
BEACOPP (escalated)	Блеомицин	10	В/в	8 день
	Этопозид	200	В/в	1-3 дни
	Доксорубицин	35	В/в	1 день
	Циклофосфамид	1200	В/в	1 день
	Винкристин	1,4	В/в	8 день
	Прокарбазин	100	Р.о.	1-7 дни
	Преднизолон	40	Р.о.	1-14 дни

Градация степени тяжести нежелательных эффектов цитостатиков проведена с использованием критериев, рекомендованных ВОЗ и Международным противораковым союзом. Токсичность препаратов определялась от 0 (отсутствует) и 1 степени (незначительная) до 2 (умеренная), 3 (тяжелая) и 4 (угрожающая жизни).

Наблюдение за больными после завершения лечебной программы осуществлялось амбулаторно с периодичностью один раз в 2-3 месяца в первые 2 года после терапии, один раз в 6 месяцев в последующие 3 года и в

дальнейшем ежегодно. Молодые взрослые осматривались и обследовались один раз в 6 месяцев.

#### ***2.4. Оценка результатов лечения***

Оценка непосредственных и отдаленных результатов проводилась в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1979):

1. Полная ремиссия - полная регрессия всех признаков заболевания (клинических, гематологических и других проявлений болезни) по данным визуализирующих методов обследования, определяемая дважды с интервалом не менее 4 недель.
2. Частичная ремиссия - уменьшение размеров опухолевых образований не менее, чем на 50 % на срок от 4 недель при отсутствии новых очагов поражения или прогрессирования ранее существовавших.
3. Прогрессирование - появление в процессе лечения новых очагов поражения или увеличение ранее имевшихся, а также появление симптомов интоксикации.
4. Рецидив - появление новых очагов поражения после достижения полной ремиссии.

Продолжительность жизни определялась как срок от начала специфической терапии до даты последнего обследования (или смерти).

Длительность безрецидивного течения процесса соответствовала периоду времени от наступления полной ремиссии до даты первого рецидива.

#### ***2.5 Статистические методы обработки материала***

##### ***2.5.1. Описательная статистика***

Все характеристики основного заболевания, лечебного процесса были занесены в базу данных, которая была представлена следующими разделами: паспортная часть, комплекс анамнестических данных, клинический статус больного, данные лабораторных исследований, инструментальный статус, программа лечения, осложнения терапии и непосредственные и отдаленные результаты лечения. Все критерии были разделены на качественные (пол,



наличие общих симптомов и биологической активности, зоны поражения, лечебные программы, непосредственный эффект лечения, характер рецидива), ранговые (стадия, гистологический вариант) и количественные (возраст, длительность анамнеза, стадия, размеры конгломерата, вариант стратификации пациентов, количество циклов полихимиотерапии, срок наступления рецидива).

Обработка сведений проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10. Этап предварительного анализа реализовался с помощью модуля *Основные статистики/таблицы* (Basic Statistics and Tables). При сравнении дихотомических переменных были применены критерий точной вероятности Фишера для малых выборок и парный критерий Стьюдента, различия считались статистически достоверными при значении "p"  $\leq 0,05$ . Графическое представление полученных результатов получали с использованием пакетов «Statistica», версия 10, Microsoft® PowerPoint 2000 (Windows 10).

Всем больным выполнено определение объема опухолевого поражения, рассчитанного по следующей формуле:

$$V = -4,3 + 8,3IPI^2 + 22,7[\text{число зон поражения (+3 при наличии «bulky»)],$$

где V – volume – объем опухолевой массы,

IPI - International Prognostic Index – международный прогностический индекс (арифметическая сумма следующих прогностических факторов: содержание альбумина в сыворотке крови (40 г/л и меньше), гемоглобина (105 г/л и меньше), мужской пол, возраст (45 лет и младше), IV стадия заболевания соответственно классификации Ann Arbor, уровень лейкоцитов ( $15 \times 10^9$ /л и выше), лимфоцитов (8% и меньше)).

#### 2.5.2. Чувствительность, специфичность и точность, построение ROC кривых

В исследовании проводилась оценка информативности диагностического теста, а именно определение его чувствительности, специфичности и точности. Чувствительность определяется как доля

пациентов действительно имеющих заболевание среди тех, у кого тест был положительным. Специфичность определяется как доля людей, не имеющих заболевания среди всех, у кого тест оказался отрицательным. Точность показывает долю «правильных срабатываний теста» среди всех обследованных и является совокупным показателем информативности теста.

Исходя из значений чувствительности и специфичности, были построены характеристические кривые (ROC-кривая; англ. Receiver Operating Characteristic операционная характеристика приемника), которые показывали зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X=специфичность, ось Y=чувствительность). Для построения характеристических кривых был использован пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0.

Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывается площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve). Ниже (табл. 5) представлена экспертная шкала для значений AUC.

Таблица 5. Значения AUC, рассчитанные с целью доказательности эффективности модели

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Значения AUC, приближающиеся к единице, указывали на высокую диагностическую значимость определяемых параметров, значения, располагающиеся ближе к графику  $y=x$  (приближались к уровню 0,5), имели меньшую предсказательную способность. Критические точки параметров определялись умножением максимальных уровней чувствительности (доля

истинно положительных примеров) и специфичности (доля истинно отрицательных случаев).

### *2.5.3. Корреляционный и регрессионный анализ*

С целью оценки взаимосвязи между непрерывными данными был использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определены тип функции зависимости фактора и результативного признака (выживаемости), в т.ч. выделение лучшей модели, и оценка неизвестных параметров уравнения регрессии. Корреляционный анализ определяет характер взаимосвязи переменных (прямой или обратный), а регрессионный - форму зависимости (насколько сильно изменяется переменная в ответ на изменение другой).

Показателем согласованности между значениями двух переменных (признака-фактора и признака-результата) был коэффициент корреляции. Этот коэффициент является количественным, обозначается  $R$ , и имеет область значений от  $-1$  до  $+1$ .  $R = 1$  означает максимально сильную положительную линейную взаимосвязь между  $X$  и  $Y$ ;  $R = -1$  означает максимальную отрицательную линейную взаимосвязь между  $X$  и  $Y$ ;  $R = 0$  означает отсутствие линейной взаимосвязи между  $X$  и  $Y$ .

Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона ( $R^2$ ). Очевидно, что чем больше коэффициент корреляции отклоняется от  $1$  или  $-1$ , тем меньше будет значение коэффициента детерминации и тем слабее будут две переменные коррелировать между собой.

При построении линейной модели, помимо  $R$  и  $R^2$ , были вычислены Adjusted  $R^2$  – скорректированный коэффициент детерминации,  $F$  – расчетное значение критерия Фишера, Std. Error of estimate – стандартная ошибка уравнения.

Одним из этапов исследования был регрессионный анализ, в котором можно выделить три составляющие: определение структуры модели для

описания изучаемой зависимости; расчет неизвестных параметров уравнения; оценку качества модели.

С помощью линейного регрессионного анализа определяются параметры прямой, которая наилучшим способом предсказывает значение одной переменной на основании значения другой согласно формуле:

$$\bar{y} = a + bx,$$

где  $y$  - значение одной переменной,  $a$  – точка пересечения прямой с осью ординат (вертикальная ось, ось  $Y$ ),  $b$  задает наклон линии, а  $x$  – значение другой переменной.

Т.о., уравнение регрессии отражает основную тенденцию связи, характерную для изучаемой статистической совокупности в целом.

Линейный регрессионный анализ проводился только в том случае, если корреляционный анализ выявил взаимосвязь между переменными.

Для факторизации функции выживаемости была использована модель Кокса с расчетом критерия хи-квадрат и статистики Вальда.

#### *2.5.4. Многофакторный анализ*

Для оценки одновременного влияния более чем одного фактора на результат был использован многомерный (или многофакторный) анализ, который давал информацию о степени влияния на исход каждой переменной, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.

Для оценки эффективности множественной линейной регрессии также используется коэффициент детерминации  $R^2$ , который отражает степень рассеяния результата, возникающего благодаря вкладу многих переменных. Значение  $R^2$  варьирует в пределах от 0 до 1 и чем ближе оно к 1, тем лучше модель описывает результат. Ввиду того, что в модель может входить несколько факторов риска, коэффициент рассчитывается с поправкой на их количество.

#### *2.5.5. Анализ выживаемости*

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера (Kaplan E.I., 1958), при этом рассчитаны показатели общей, безрецидивной и

бессобытийной выживаемости. Графическое представление метода Каплана-Мейера заключается в построении кривой выживаемости, отражающей пропорцию пациентов, у которых ожидаемое событие не произошло к определенному моменту времени. Когда у объекта наблюдения происходит ожидаемое событие, производится перерасчет пропорции оставшихся в исследовании объектов, у которых событие не произошло, что отображается «ступенькой» вниз на кривой.

С помощью лог-ранк теста (логарифмического рангового теста) проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах за весь период наблюдения.

## Глава 3

### Анализ выживаемости изучаемой группы пациентов

#### 3.1. Оценки Каплана-Мейера

Общая 5-летняя выживаемость больных составила  $80,5 \pm 3,6\%$ , безрецидивная –  $78,8 \pm 3,7\%$ , бессобытийная –  $65,4 \pm 4,2\%$ , 10-летняя выживаемость соответствовала  $70,3 \pm 5,3\%$ ,  $68,1 \pm 5,4\%$  и  $61,1 \pm 4,6\%$  (рис. 30).

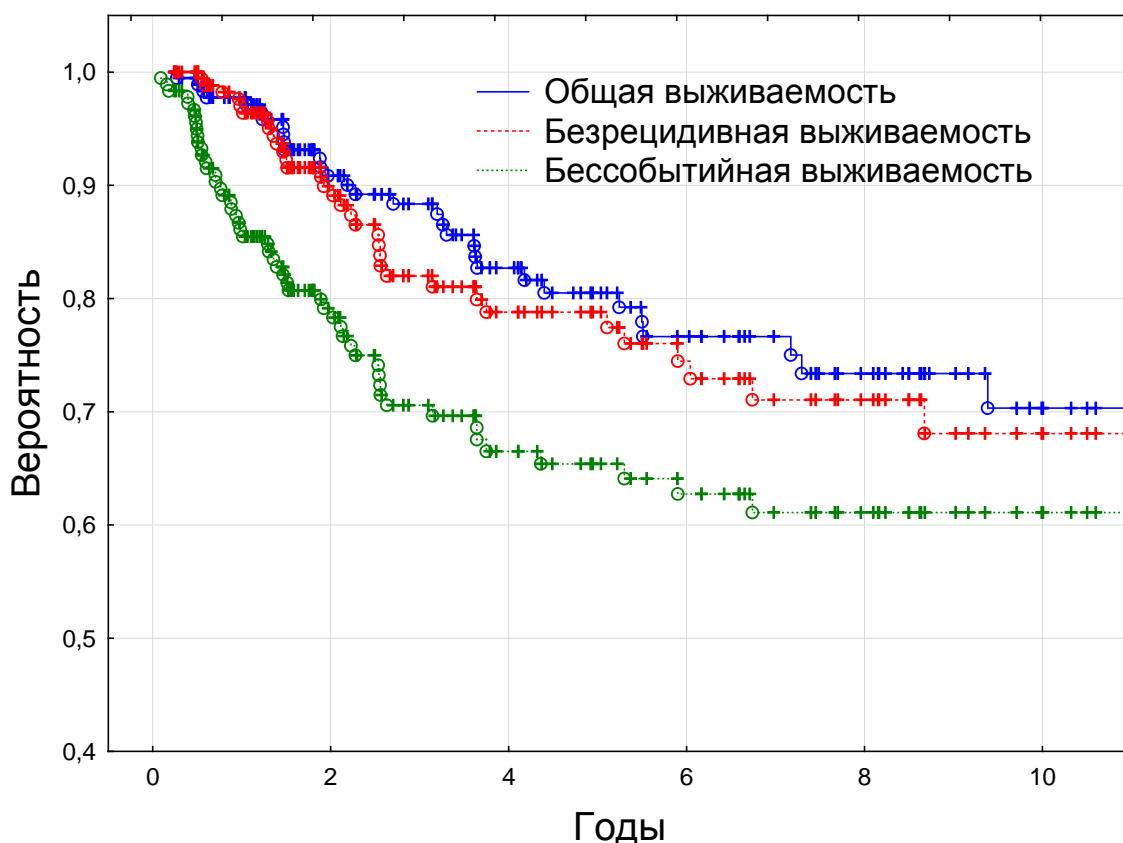


Рис. 30. Общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость пациентов

При сравнении двух возрастных групп выявлены существенные различия в показателях общей и безрецидивной выживаемости (рис. 31, 32).

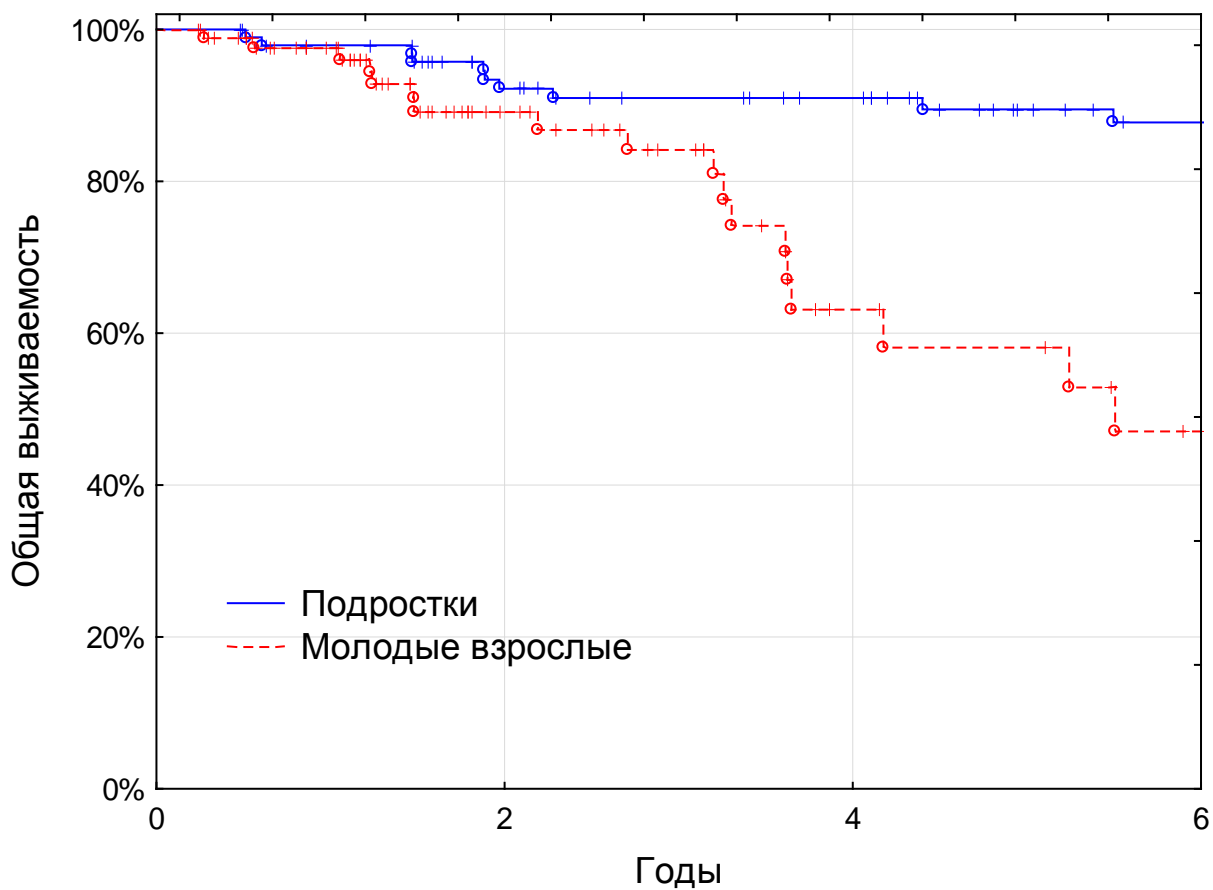


Рис. 31. Общая выживаемость в группах подростков и молодых взрослых ( $p=0,00000$  лог-ранк тест)

Общая 5-летняя выживаемость у подростков составила 89,5% (SE 3,4%), у молодых взрослых - 58,2% (SE 9%) ( $p=0,00000$  лог-ранк тест), безрецидивная выживаемость - 86% (SE 3,8%) и 52,4% (SE 11%) соответственно ( $p=0,00078$  лог-ранк тест).

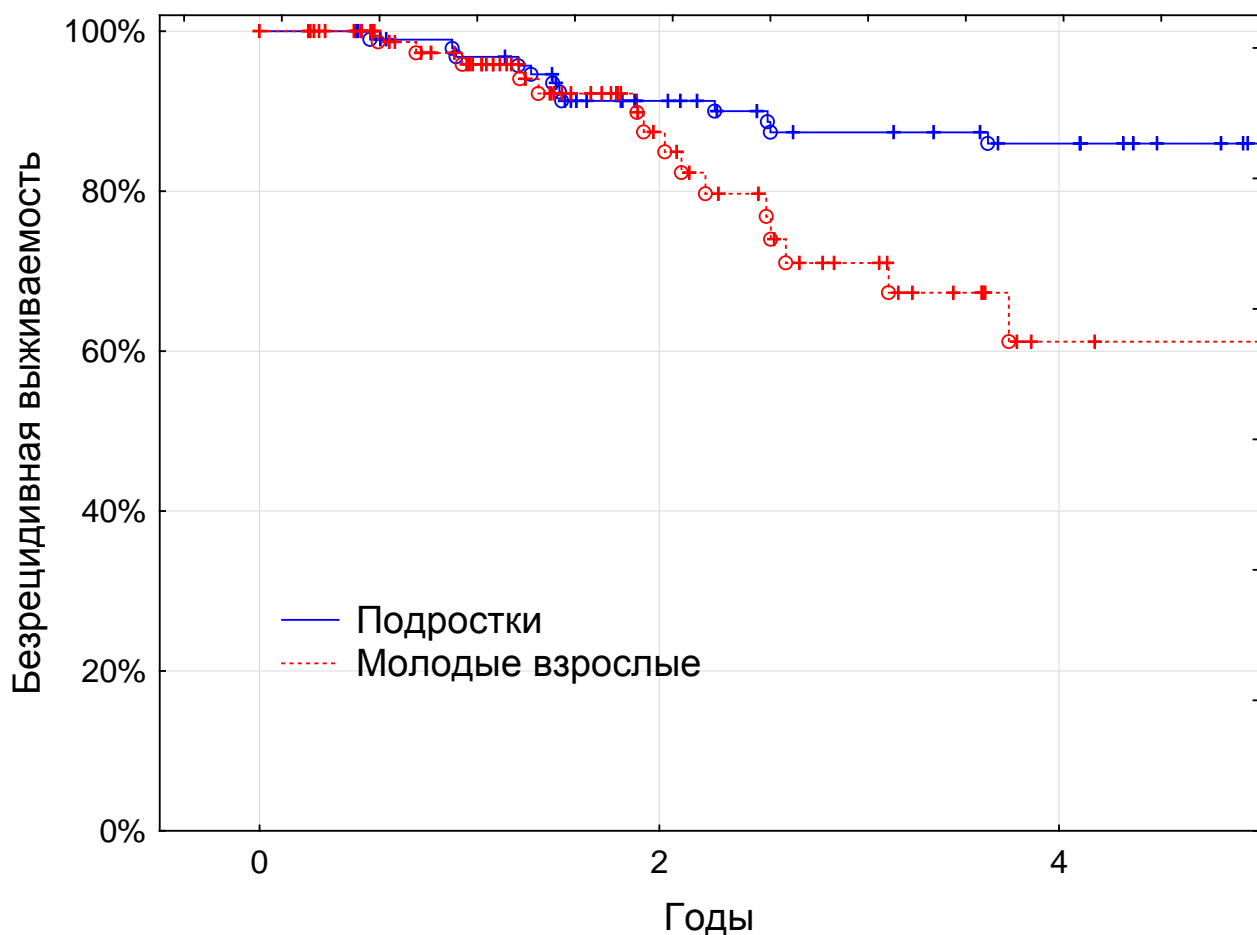


Рис. 32. Безрецидивная выживаемость в группах подростков и молодых взрослых ( $p=0,00078$  лог-ранк тест)

### 3.2. Парная регрессия и корреляция

Статистическому анализу подверглись 19 факторов. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная «точка отсечения», которая являлась критической. Интеркоррелированные факторы исключены из обработки. Ниже даны параметры уравнений регрессии значимых факторов.

#### *Возраст*

Проведение ROC анализа позволило выявить критическое значение возраста, превышение которого значимо снижало показатели выживаемости (рис. 33). Это значение оказалось более 16 лет (рис. 33).



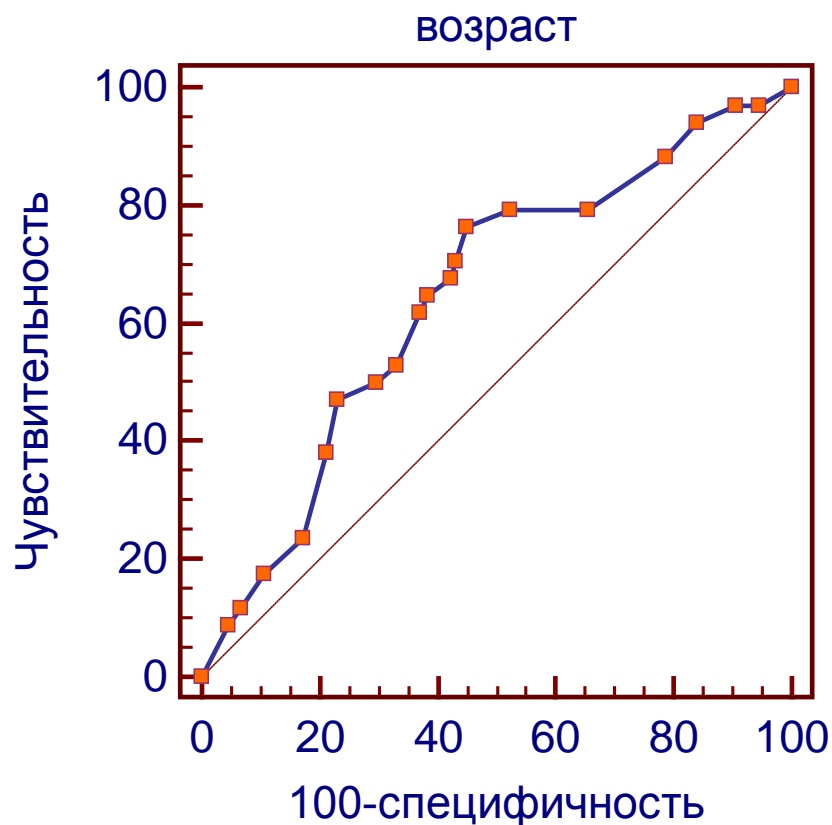


Рис. 33. ROC кривая для оценки прогностической силы возраста больного (критическое значение > 16 лет)

Информативность данного параметра представлена в табл. 6, показывая хорошее качество модели ( $AUC=0,646$ ), при этом  $p=0,0281$ . Индекс Юдена составил 0,3144 (табл. 6).

Таблица 6. Информативность возраста больного в оценке ее прогностического влияния

Показатель	Значение
AUC	0,646
Стандартная ошибка	0,0516
95% доверительный интервал	0,572-0,714
Z-статистика	2,817
p	0,0048

В табл. 7 представлены стандартизованные (Beta) и обычные (b) регрессионные коэффициенты.

Таблица 7. Коэффициенты регрессии для уравнения линейной модели зависимости прогноза от возраста пациента

Параметр	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	0,087912	0,039593	2,220400	0,027619
Возраст	0,188684	0,055544	3,396995	0,000836

### Стадия

Пороговым значением стадии оказалась IV стадия (рис. 34).

Модель отличной информативности данного параметра представлена в табл. AUC=0,716, при этом  $p < 0,0001$ . Индекс Юдена составил 0,3925 (табл. 8).

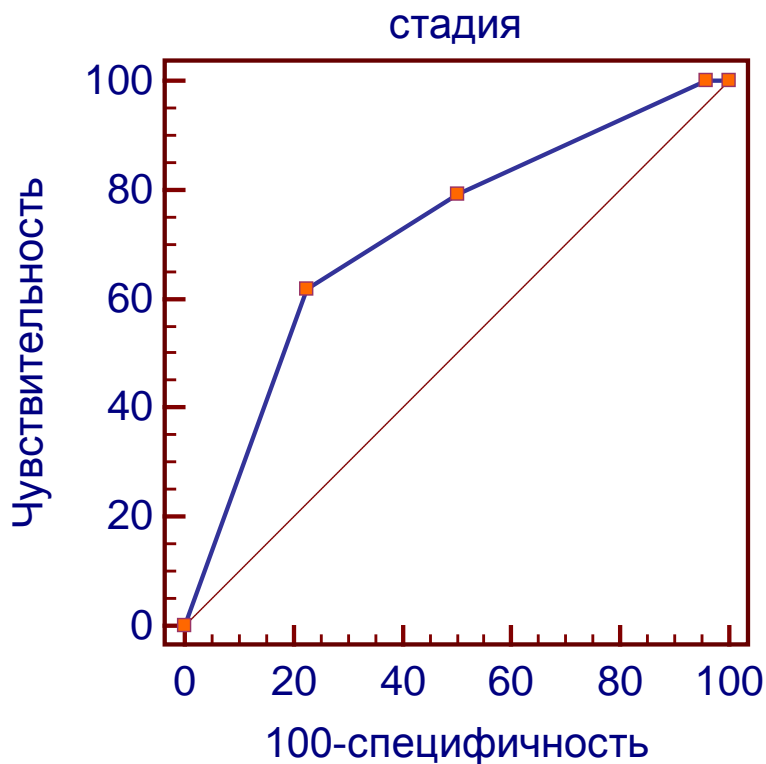


Рис. 34. ROC кривая для оценки прогностической силы стадии заболевания (критическое значение IV стадия)

Таблица 8. Информативность стадии заболевания в оценке ее прогностического влияния

Показатель	Значение
AUC	0,716
Стандартная ошибка	0,0470
95% доверительный интервал	0,645-0,779
Z-статистика	4,589
p	<0,0001

Между показателем выживаемости и фактором «стадия заболевания» выявлена прямая корреляционная связь (табл. 9).

Таблица 9. Коэффициенты регрессии для уравнения линейной модели зависимости прогноза от стадии заболевания

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	0,100000	0,032210	3,104621	0,002208
IV стадия	0,281818	0,059074	4,770601	0,000004

#### *Общие симптомы*

Ниже по аналогии с предыдущими исчислениями представлена зависимость показателя выживаемости от факторного признака «наличие общих симптомов» (табл. 10).

Таблица 10. Коэффициенты регрессии для уравнения линейной модели зависимости прогноза от наличия общих симптомов

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	-0,064403	0,087068	-0,739680	0,460458
Общие симптомы	0,167495	0,056189	2,980903	0,003272

### *Биологическая активность процесса*

В табл. 11 представлена корреляционная связь показателя «биологической активности процесса» и величины выживаемости. Прямая линейная связь, стандартизованные и обычные регрессионные коэффициенты были определены методом корреляционного анализа.

Таблица 11. Коэффициенты регрессии для уравнения линейной модели зависимости прогноза от наличия биологических симптомов

Параметр	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	-0,054807	0,089353	-0,613376	0,540493
Наличие биологических симптомов	0,125230	0,054447	2,300041	0,022730

### *Количество зон поражения*

Критическим значением, значимо ухудшающим прогноз заболевания, оказалось количество зон поражения более 5 (рис. 35, табл. 12). AUC составила 0,633, при этом  $p=0,0202$ . Индекс Юдена составил 0,2692.

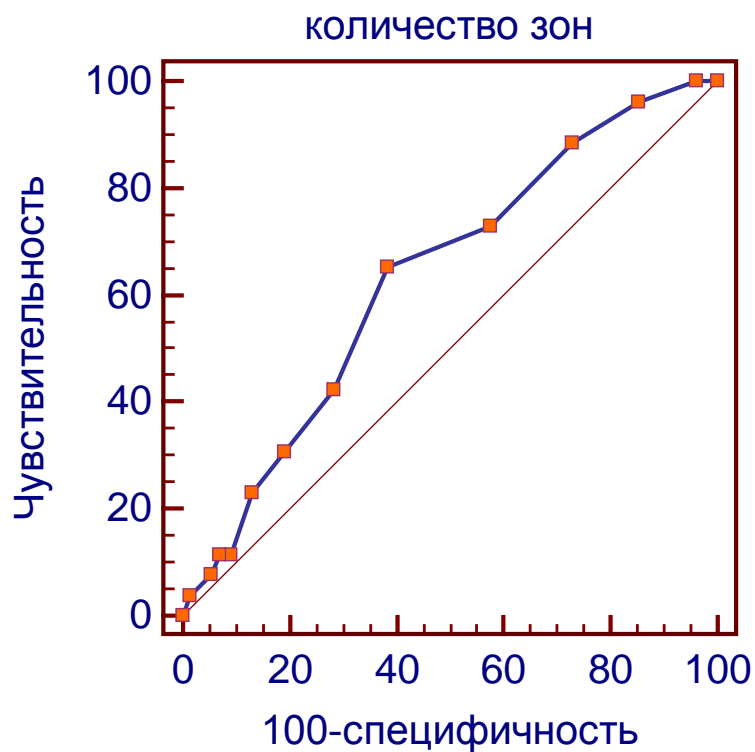


Рис. 35. ROC кривая для оценки прогностической силы стадии заболевания (критическое значение более 5 зон поражения)

Таблица 12. Информативность числа зон поражения в оценке ее прогностического влияния

Показатель	Значение
AUC	0,633
Стандартная ошибка	0,0571
95% доверительный интервал	0,552-0,708
Z-статистика	2,323
p	0,0202

Ниже представлена табл. 13 с показателями корреляции, стандартизованными и обычными регрессионными коэффициентами.

Таблица 13. Коэффициенты регрессии для уравнения линейной модели зависимости прогноза от числа зон поражения

Параметр	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	-0,051484	0,089873	-0,572857	0,567577
Число зон поражения	0,152608	0,059409	2,568747	0,011157

### *Объем опухолевого поражения*

Критическим для прогноза лимфомы Ходжкина у пациентов «периода взросления» оказался объем  $> 103,1 \text{ см}^2/\text{м}^3$  (рис. 36, табл. 14). AUC при этом была равна 0,610,  $p=0,027$ , индекс Юдена - 0,2209.

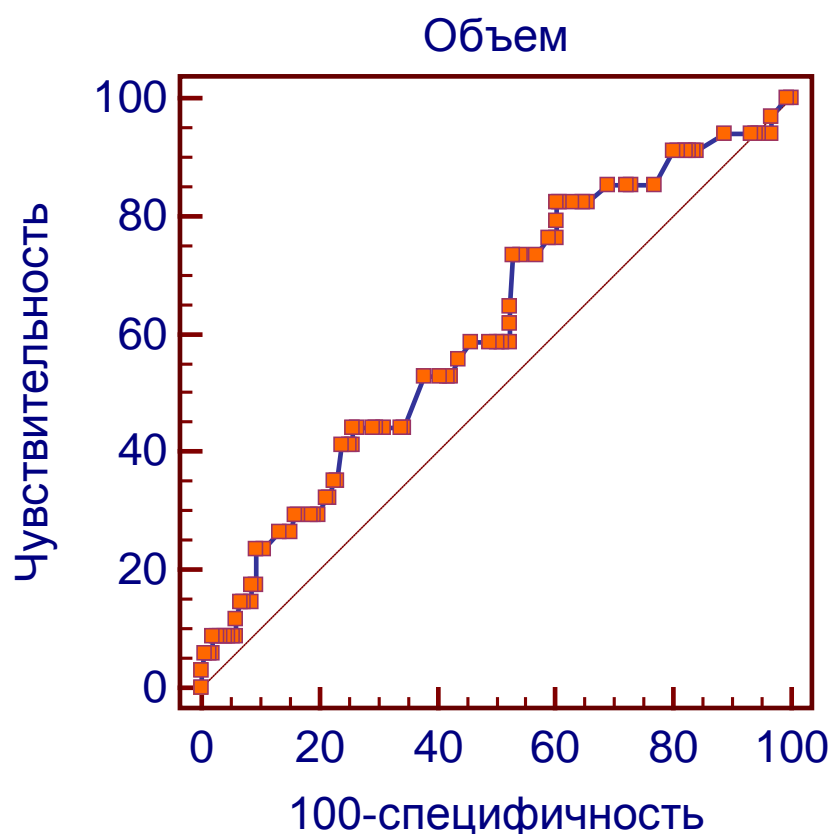


Рис. 36. ROC кривая для оценки прогностической силы стадии заболевания (критическое значение  $> 103,1 \text{ см}^2/\text{м}^3$ )

Таблица 14. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности значения объема опухолевого поражения

Параметры	Значения
AUC	0,610
Стандартная ошибка	0,0541
95% доверительный интервал	0,535-0,680
p	0,027

Проведенный корреляционно-регрессионный анализ, включивший в себя измерение тесноты, направление связи и установление аналитического выражения связи, показал значимое влияние детерминанты «объем поражения» на общую выживаемость (табл. 15).

Таблица. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	0,081350	0,052628	1,545753	0,123892
Объем	0,000641	0,000278	2,305998	0,022232

### *Поражение легких*

Аналитическое выражение связи между результативными и факторным признаком «поражение легких» демонстрирует табл. 16.

Таблица 16. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	-0,004700	0,093803	-0,050103	0,960096
Поражение легких	0,163640	0,076311	2,144387	0,033343

### *Костный мозг*

Поражение костного мозга в однофакторном анализе также имело влияние на прогноз (табл. 17).

Коэффициенты регрессии представлены в табл. 17

Таблица 17. Коэффициенты парной регрессии параметра «поражение костного мозга» и выживаемости

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t(96)	p
У-пересечение	0,045217	0,070299	0,643216	0,520903
Поражение костного мозга	0,138551	0,062808	2,205930	0,028655

### *Поражение тимуса*

Создание однофакторной регрессионной модели доказало наличие значимого влияния поражения тимуса на показатели выживаемости (табл. 18).

Таблица 18. Коэффициенты регрессии для уравнения линейной модели зависимости прогноза от наличия поражения тимуса

Параметр	В-параметры	Стандартная ошибка В	t(93)	p
У-пересечение	0,026215	0,087729	0,298817	0,765425
Поражение тимуса	0,128197	0,066161	1,937647	0,054231

### *Плеврит*

Парный регрессионный анализ показал, что взаимосвязь между зависимым и независимым факторами статистически достоверна (табл. 19).

Таблица 19. Параметры для уравнения линейной модели зависимости прогноза от наличия плеврита

Параметр	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	-0,037651	0,114029	-0,330186	0,741643
Плеврит	0,206325	0,101434	2,034077	0,043411



В табл. 20 приведены результаты регрессионного и дисперсионного анализов с оцениваемыми факторами, а также уравнения регрессии в соответствии с вычисленными коэффициентами.

Таблица 20. Показатели корреляции и линейного уравнения регрессии

Фактор	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	P	Уравнение регрессии
Возраст	0,0593173787	0,0541770365	11,5395778	0,000835809798	$\bar{y} = 0,087912 + 0,188684[\text{возраст}]$
Стадия (IV)	0,110608422	0,105748358	22,7586382	0,00000374158549	$\bar{y} = 0,100000 + 0,281818[\text{стадия}]$
Общие симптомы (B)	0,0470431602	0,0417489556	8,88578421	0,00327158812	$\bar{y} = -0,064403 + 0,167495[B]$
Биологическая активность процесса	0,0318129952	0,0257994113	5,29018898	0,0227298029	$\bar{y} = -0,054807 + 0,125230[b]$
Число зон поражения (>5)	0,0410867013	0,0348599916	6,598461	0,0111569772	$\bar{y} = -0,051484 + 0,152608[\text{число}]$
Поражение легких	0,0249102603	0,0194930951	4,59839405	0,0333431996	$\bar{y} = -0,004700 + 0,163640[\text{легкие}]$
Поражение костного мозга	0,026322435	0,0209131152	4,86612659	0,0286549628	$\bar{y} = 0,045217 + 0,138551[\text{костный мозг}]$
Поражение тимуса	0,0204320228	0,0149899785	3,75447563	0,0542312637	$\bar{y} = 0,026215 + 0,128197[\text{тимус}]$
Плеврит	0,0224694485	0,0170387233	4,13746735	0,0434114709	$\bar{y} = -0,037651 + 0,206325[\text{плеврит}]$
Объем опухолевой массы (> 103,1 см <sup>2</sup> /м <sup>3</sup> )	0,0282375479	0,0229273706	5,31762805	0,0222316384	$\bar{y} = 0,081350 + 0,000641[\text{объем}]$

### *3.3. Многофакторный анализ*

В многофакторный анализ были включены детерминанты, значимо влияющие на прогноз заболевания. Многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, состояла лишь из 6 значимых детерминант (табл. 21).

Таблица 21. Корреляционная матрица

Параметры	ОВ	возраст	стадия	АВ	ab	объем	легкие	к/м	тимус	плеврит
ОВ	1,0000	,1738	,2962	,2211	,1726	,1712	,1253	,1851	,0823	,0401
	p= ---	p=,029	p=,000	p=,005	p=,030	p=,032	p=,117	p=,020	p=,304	p=,617
Возраст	,1738	1,0000	,1547	,0997	-,0597	,2390	,1905	,2046	,2299	,0821
	p=,029	p= ---	p=,052	p=,213	p=,456	p=,002	p=,016	p=,010	p=,004	p=,305
Стадия	,2962	,1547	1,0000	,2583	,1756	,5417	,5241	,3633	,1451	,0878
	p=,000	p=,052	p= ---	p=,001	p=,027	p=,000	p=,000	p=,000	p=,069	p=,273
Общие симптомы	,2211	,0997	,2583	1,0000	,4872	,3932	,1307	,0970	,2135	,2465
	p=,005	p=,213	p=,001	p= ---	p=,000	p=,000	p=,102	p=,226	p=,007	p=,002
Биологическая активность	,1726	-,0597	,1756	,4872	1,0000	,2505	,1847	,0115	,0876	,1178
	p=,030	p=,456	p=,027	p=,000	p= ---	p=,002	p=,020	p=,886	p=,274	p=,140
Объем	,1712	,2390	,5417	,3932	,2505	1,0000	,2981	,2791	,1611	,0672
	p=,032	p=,002	p=,000	p=,000	p=,002	p= ---	p=,000	p=,000	p=,043	p=,401
Поражение легких	,1253	,1905	,5241	,1307	,1847	,2981	1,0000	,1067	,2413	,1797
	p=,117	p=,016	p=,000	p=,102	p=,020	p=,000	p= ---	p=,182	p=,002	p=,024
Поражение костного мозга	,1851	,2046	,3633	,0970	,0115	,2791	,1067	1,0000	,1548	,1070
	p=,020	p=,010	p=,000	p=,226	p=,886	p=,000	p=,182	p= ---	p=,052	p=,181
Поражение тимуса	,0823	,2299	,1451	,2135	,0876	,1611	,2413	,1548	1,0000	,3621
	p=,304	p=,004	p=,069	p=,007	p=,274	p=,043	p=,002	p=,052	p= ---	p=,000
Плеврит	,0401	,0821	,0878	,2465	,1178	,0672	,1797	,1070	,3621	1,0000
	p=,617	p=,305	p=,273	p=,002	p=,140	p=,401	p=,024	p=,181	p=,000	p= ---

В табл. 22 представлены коэффициенты множественной регрессии.

Таблица 22. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	-0,194605	0,115453	-1,68558	0,093942
Возраст	0,095414	0,056326	1,69396	0,092334
Стадия	0,199189	0,075702	2,63120	0,009391
Общие симптомы	0,088110	0,065193	1,35151	0,178553
Биологическая активность	0,070509	0,062608	1,12621	0,261863
Объем	-0,000326	0,000351	-0,92894	0,354403
Костный мозг	0,060190	0,061808	0,97382	0,331704

Т.о. уравнение множественной регрессии представляет собой следующий вид:

$$\bar{y} = -0,131134 + 0,095558 [\text{возраст}] + 0,199291x_2[\text{IV стадия}] + 0,108100x_3[\text{биол. активность}] - 0,000255x_4[\text{объем}] + 0,064746x_5[\text{костный мозг}] + 0,008814x_6[\text{тимус}] - 0,024226x_7[\text{плеврит}];$$

$$R^2 = 0,0643674507$$

Из табл. 22 видно, что часть коэффициентов в уравнении множественной регрессии статистически не значима ( $t_{\text{расч}} < t_{\text{табл}}$ ).

Достоверное влияние на отдаленные результаты оказывала только IV стадия злокачественного заболевания. Поэтому следующая модель множественной регрессии была создана только с этим параметром (табл. 23, 24).

Таблица 23. Основные показатели модели множественной регрессии

Показатель	Значение
Коэффициент детерминации	0,110608422
Скорректированный коэффициент детерминации	0,105748358
Расчетное значение критерия Фишера	22,7586382
p	0,00000374158549
Стандартная ошибка	0,367251036

Таблица 24. Основные показатели модели множественной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	0,100000	0,032210	3,104621	0,002208
Стадия	0,281818	0,059074	4,770601	0,000004

Используя исходные данные табл. 24, строим новое уравнение.

$$\bar{y} = 0,100000 - 0,281818x[\text{стадия}];$$

$$R^2 = 0,110608422$$

Визуально значения критерия Стьюдента представлено на рис. 37.

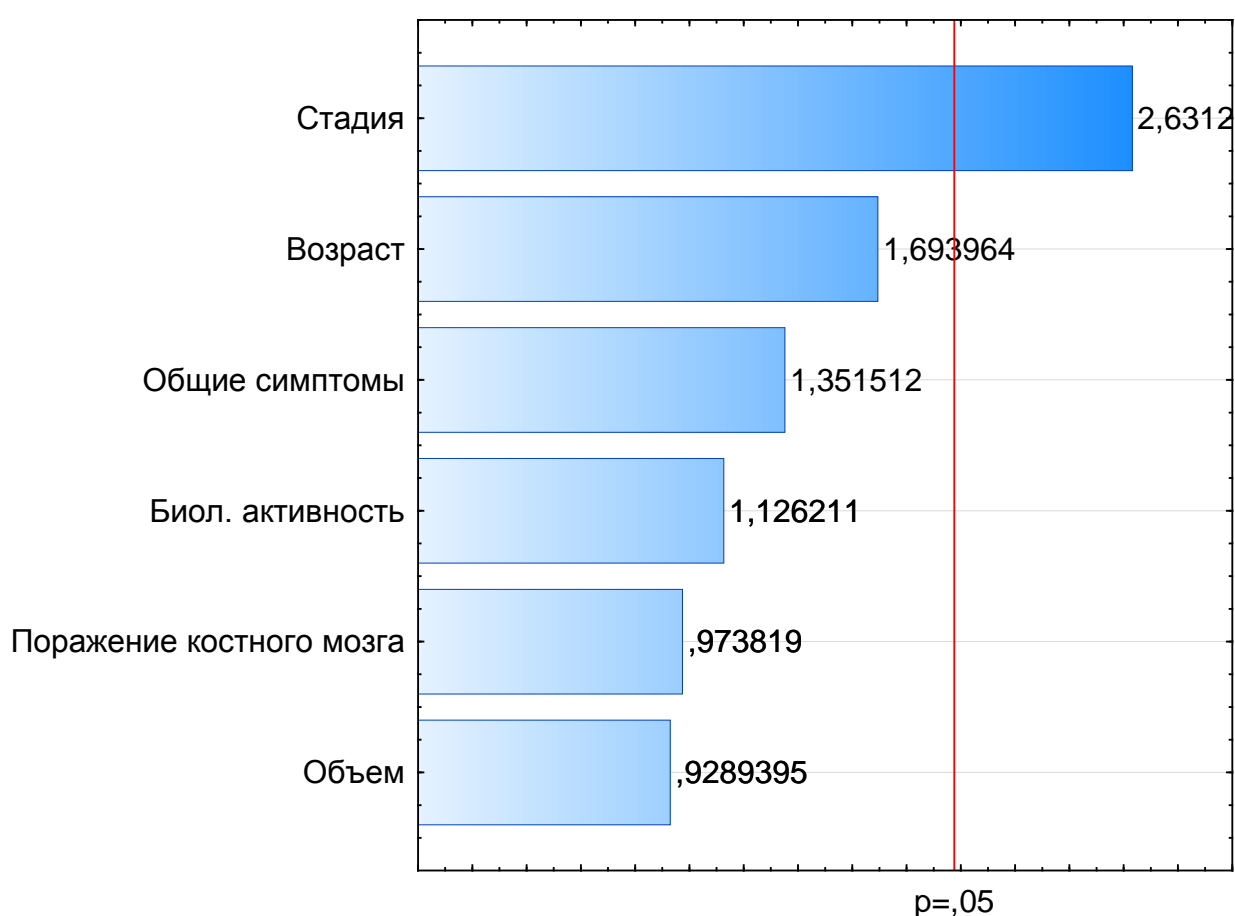


Рис. 37 Диаграмма предикторов с вычисленными по выборке значениями критерия Стьюдента

Полученные данные позволяют по заданным значениям фактора «стадия» иметь графические значения результативного признака, подставляя в него фактические значения фактора.

В табл. 26 представлена оценка параметров, связанных с выживаемостью при парной регрессии.

Таблица 26. Параметры, связанные с выживаемостью при однофакторном анализе (Хи-квадрат: 47,4805;  $p = 0,00000$ )

Независимые переменные	Бета	Стандартная ошибка	t-значение	Статистика Вальда	p
Возраст	0,157565	0,035594	4,42670	19,59564	0,000010
Стадия	0,669002	0,258200	2,59102	6,71337	0,009574
Общие симптомы	0,838983	0,450809	1,86106	3,46355	0,062745
Биол. активность	0,478266	0,524048	0,91264	0,83291	0,361440
Объем	-0,002112	0,002040	-1,03500	1,07123	0,300676
Поражение костного мозга	0,056054	0,398267	0,14075	0,01981	0,888072

Из приведенной табл. 26 видно, что наиболее важными предикторами в регрессионной модели Кокса являются возраст больного и стадия заболевания.

Если все рассматриваемые независимые переменные будут равны своим средним значениям, то график функции выживаемости будет выглядеть как на рис. 38.

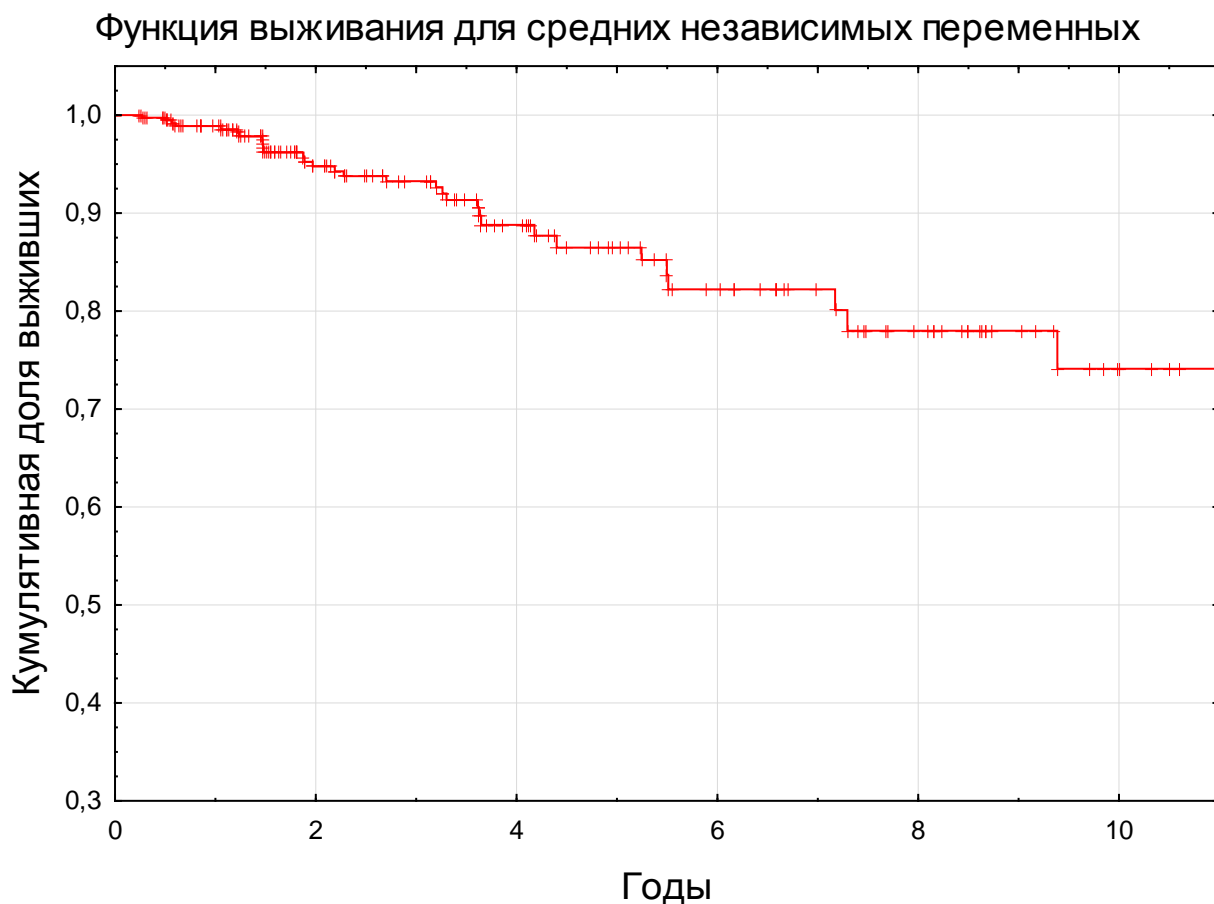


Рис. 38. Функция выживаемости для средних значений

Если задать определенное значение предикторам, например IV стадию заболевания (рис. 39), то график функции выживания будет выглядеть как на рис. 40.

Переменная	Значение
Возраст	28
Стадия	4
Общие	1,467033
Биол.	1,564417
Объем	159,68973
Поражение	1,021978
Common Value	0

Рис. 39. Значения независимых переменных (IV стадия)



Функция выживания значений независимых переменных (IV стадия заболевания)

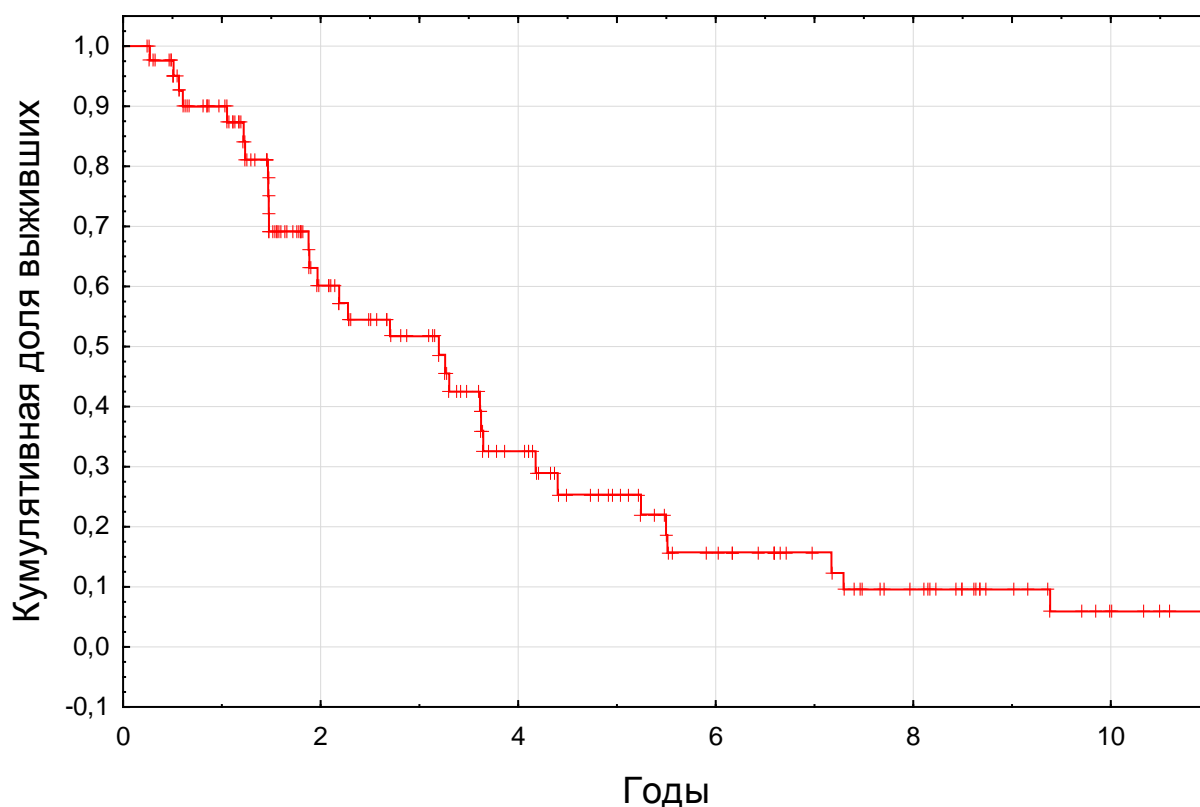


Рис. 40. Функция выживаемости для заданной переменной IV стадия заболевания

Ниже представлен пример графика функции выживаемости для I стадии заболевания (рис. 41, 42).

Variable	Value
Возраст (Age)	28
Стадия (Stage)	1
Общие (Overall)	1,467033
Биол. (Biological)	1,564417
Объем (Volume)	159,68973
Поражение (Defeat)	1,021978

Рис. 41. Значения независимых переменных (I стадия)

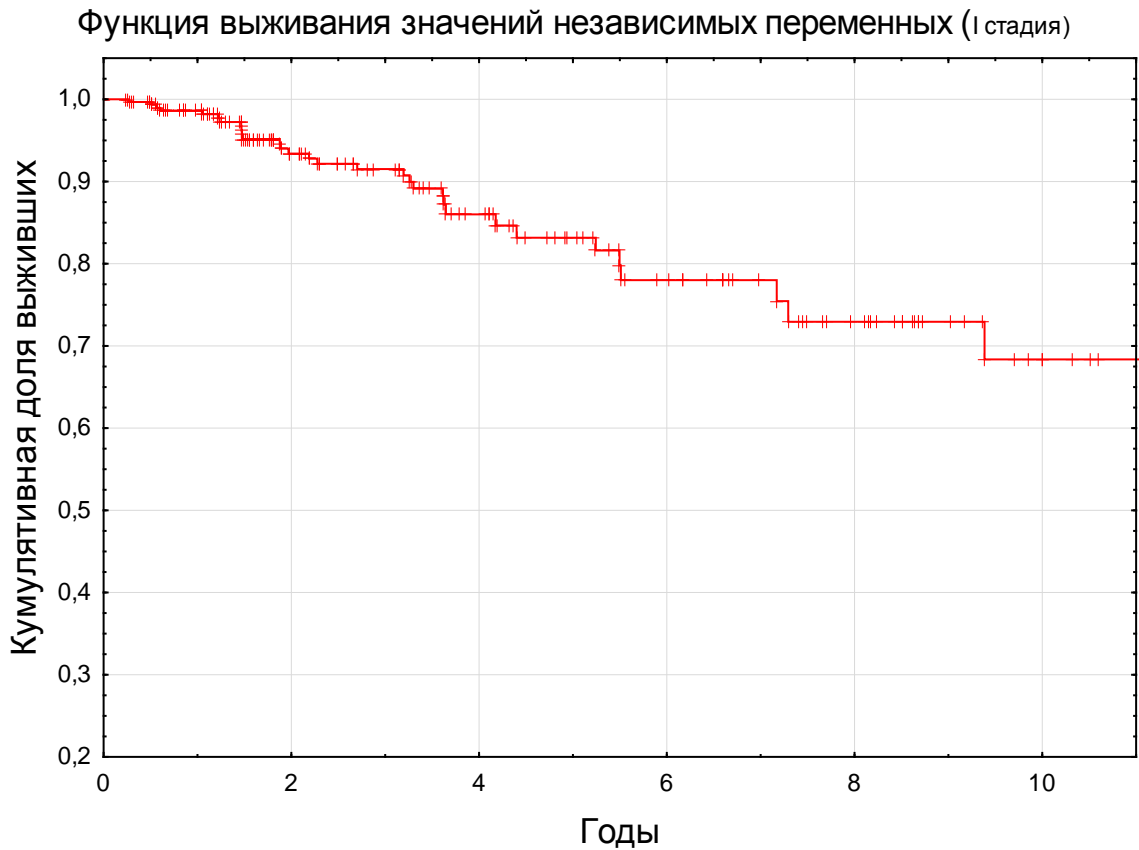


Рис. 42. Функция выживаемости для заданной переменной I стадия заболевания

Таким образом, заданные значения переменных в регрессионной модели Кокса будут соответствовать определенным числовым и графическим характеристикам функции выживаемости, что позволяет оценить риски и определиться с объемом лечебной программы.

## Глава 4

### Анализ выживаемости подростков с лимфомой Ходжкина

#### 4.1. Оценки Каплана-Мейера

Общая 5-летняя выживаемость больных составила  $89,5 \pm 3,4\%$ , безрецидивная –  $86 \pm 3,8\%$ , бессобытийная –  $78,5 \pm 4,4\%$ , 10-летняя выживаемость соответствовала  $85,7 \pm 4\%$ ,  $81 \pm 5\%$  и  $76,9 \pm 4,6\%$  (рис. 43).

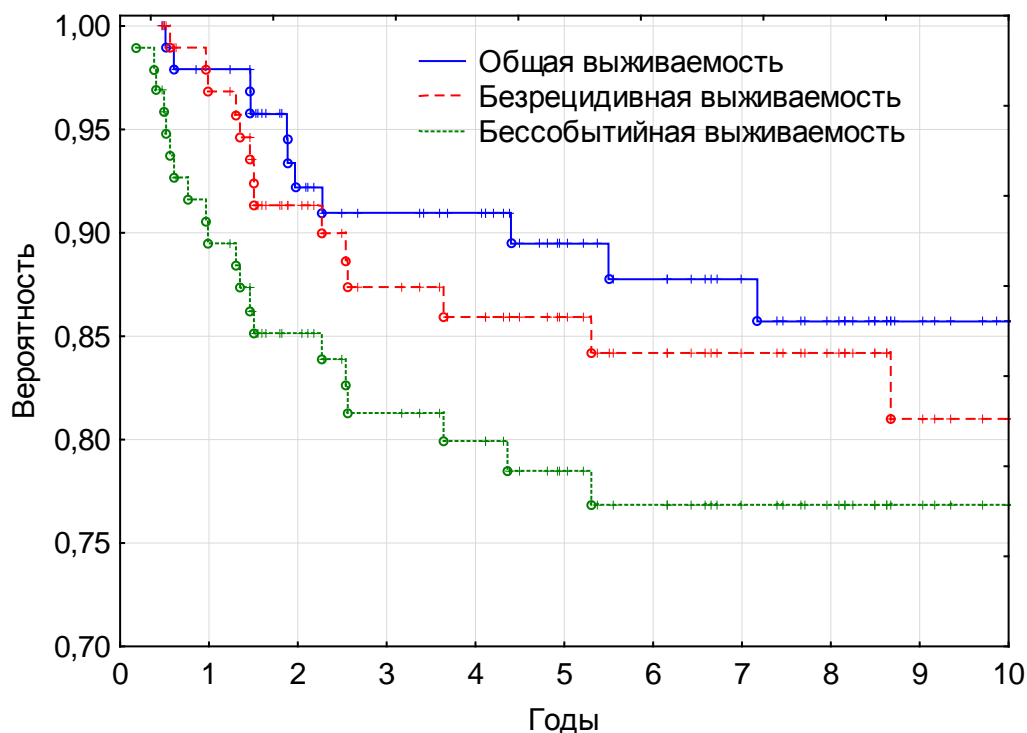


Рис. 43. Общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость пациентов

#### 4.2. Парная регрессия и корреляция

Аналізу подверглись 25 факторов. Были отобраны 6 детерминант, оказывающих наиболее существенное влияние на прогноз согласно р-значению. Далее проводились операции лишь с этими факторами.

#### Стадия

На прогноз заболевания у подростков в нашем исследовании значимо влияли III и IV стадии. Это было подтверждено характеристической кривой

ROC и оценкой площади под ней, которая оказалась равной 0,724 ( $p=0,0026$ , индекс Юдена 0,3030) (рис. 44, табл. 27).

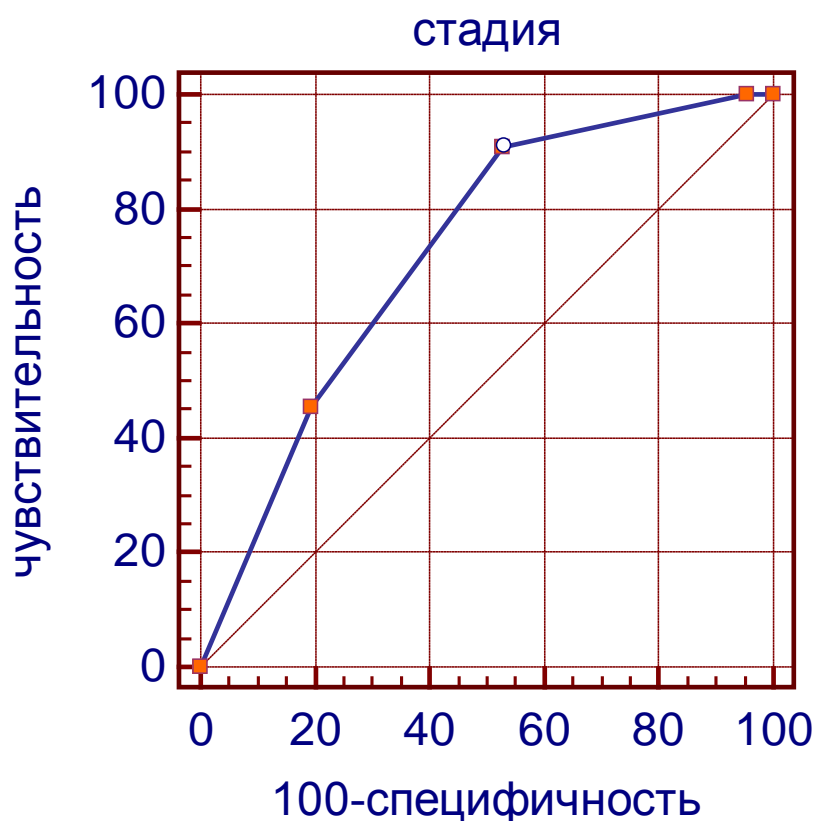


Рис. 44. ROC кривая для оценки прогностической силы стадии заболевания (критическое значение  $> \Pi$ )

Таблица 27. Информативность стадии заболевания в оценке ее прогностического влияния

Показатель	Значение
AUC	0,724
Стандартная ошибка	0,0680
95% доверительный интервал	0,624 - 0,809
Z-статистика	3,289
p	0,0010

В табл. 28 показана статистика проведенного регрессионного анализа.

Таблица 28. Коэффициенты парной регрессии параметра «стадия» и выживаемости

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t(96)	p
Y-пересечение	-0,130952	0,104053	-1,25851	0,2112
Стадия (III-IV)	0,154762	0,063158	2,45040	0,0160

#### *Общие симптомы*

Наличие общих симптомов в однофакторном анализе также имело влияние на прогноз (табл. 29).

Коэффициенты регрессии представлены в табл. 29.

Таблица 29. Коэффициенты регрессии между наличием общих симптомов и отдаленными результатами

Параметр	В-параметры	Стандартная ошибка В	t(93)	p
Y-пересечение	-0,097985	0,097984	-1,00002	0,3198
Общие симптомы	0,151557	0,065591	2,31062	0,023

#### *Число зон поражения*

Проведенный ROC-анализ показал, что критическим показателем числа зон поражения, значимо ухудшающим прогноз лимфомы Ходжкина у подростков является число более 5. AUC составила 0,724,  $p=0,0010$ , индекс Юдена 0,1818 (рис. 45, табл. 30).

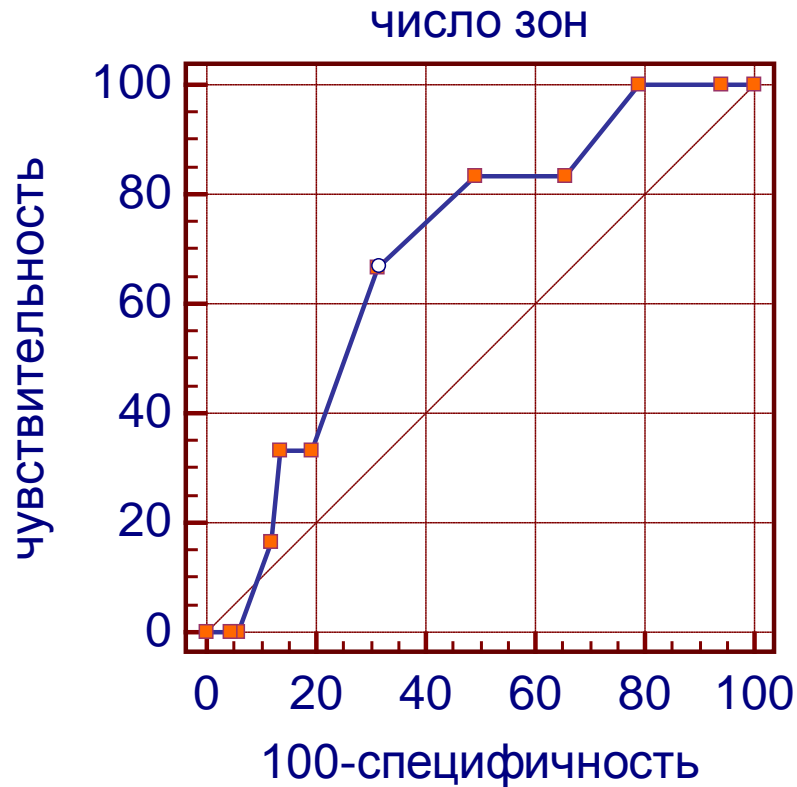


Рис. 45. ROC кривая для оценки прогностической силы числа зон поражения (критическое значение  $> 5$ )

Таблица 30. Информативность показателя «число зон поражения» в оценке ее прогностического влияния

Показатель	Значение
AUC	0,692
Стандартная ошибка	0,102
95% доверительный интервал	0,573 - 0,794
Z-статистика	1,878
p	0,0604

Создание однофакторной регрессионной модели доказало наличие значимого влияние данного предиктора на показатели выживаемости (табл. 31).

Таблица 31. Коэффициенты регрессии для уравнения линейной модели зависимости прогноза от числа зон поражения

Параметр	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	-0,120167	0,096289	-1,24798	0,2151
Количество пораженных зон	0,180773	0,069567	2,59855	0,0108

### *Размер конгломерата*

Размер наибольшего конгломерата лимфатических узлов более 6 см значительно ухудшает прогноз заболевания у подростков с лимфомой Ходжкина: AUC при этом составляет 0,817,  $p=0,0079$ , индекс Юдена 0,4118 (рис. 46, табл. 32).

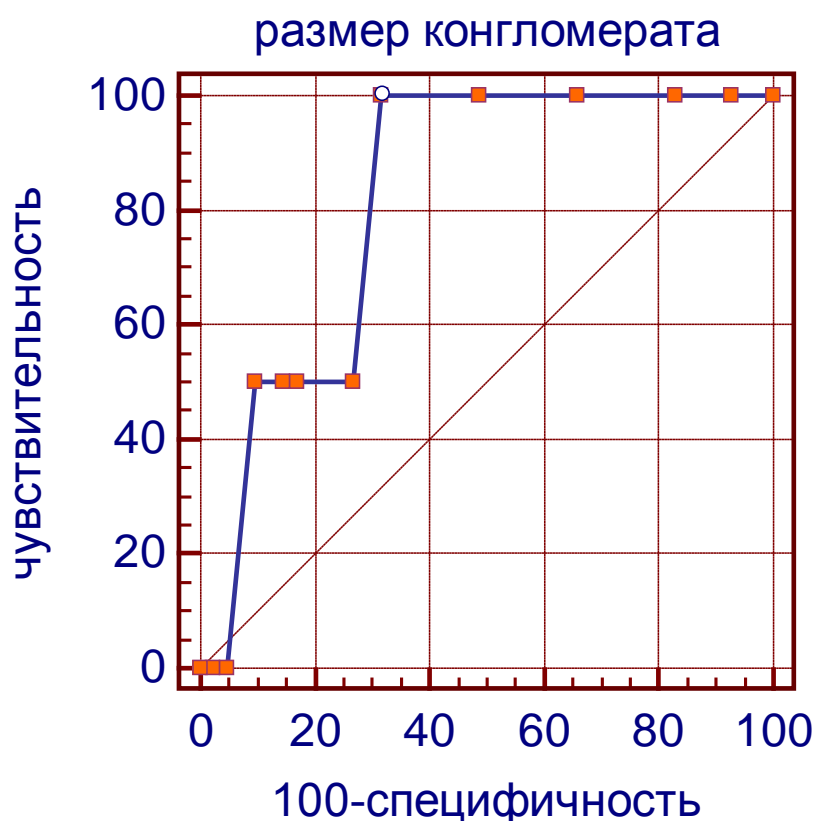


Рис. 46. ROC кривая для оценки прогностической силы размера конгломерата (критическое значение > 6)

Таблица 32. Информативность детерминанты «размер конгломерата» в оценке ее прогностического влияния

Показатель	Значение
AUC	0,817
Стандартная ошибка	0,119
95% доверительный интервал	0,670 - 0,918
Z-статистика	2,655
p	0,0079

В табл. 33 представлены коэффициенты парной регрессии данного фактора.

Таблица 33. Коэффициенты парной регрессии зависимости прогноза от значения размера конгломерата лимфатических узлов

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t(93)	p
Y-пересечение	-0,200359	0,095818	-2,09105	0,0392
Размер конгломерата	0,219227	0,062822	3,48966	0,0007

#### *Поддиафрагмальная локализация*

Поддиафрагмальная локализация поражения значительно ухудшала прогноз лимфомы Ходжкина у подростков (табл. 34).

Для составления уравнения регрессии были использованы коэффициенты табл. 34

Таблица 34. Коэффициенты линейной модели зависимости прогноза от поражения парааортальных лимфатических узлов

Параметр	B-параметры	Стандартная ошибка B	t(93)	p
Y-пересечение	-0,077269	0,099674	-0,77521	0,4401
Поражение парааортальн. лимф. узлов	0,133872	0,065350	2,048533	0,0433



### Объем опухолевого поражения

Пороговым значением объема опухолевого поражения, существенно ухудшающим прогноз заболевания, оказался объем  $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$ . AUC составила 0,717,  $p=0,0010$ , индекс Юдена 0,4113 (рис. 47, табл. 35).

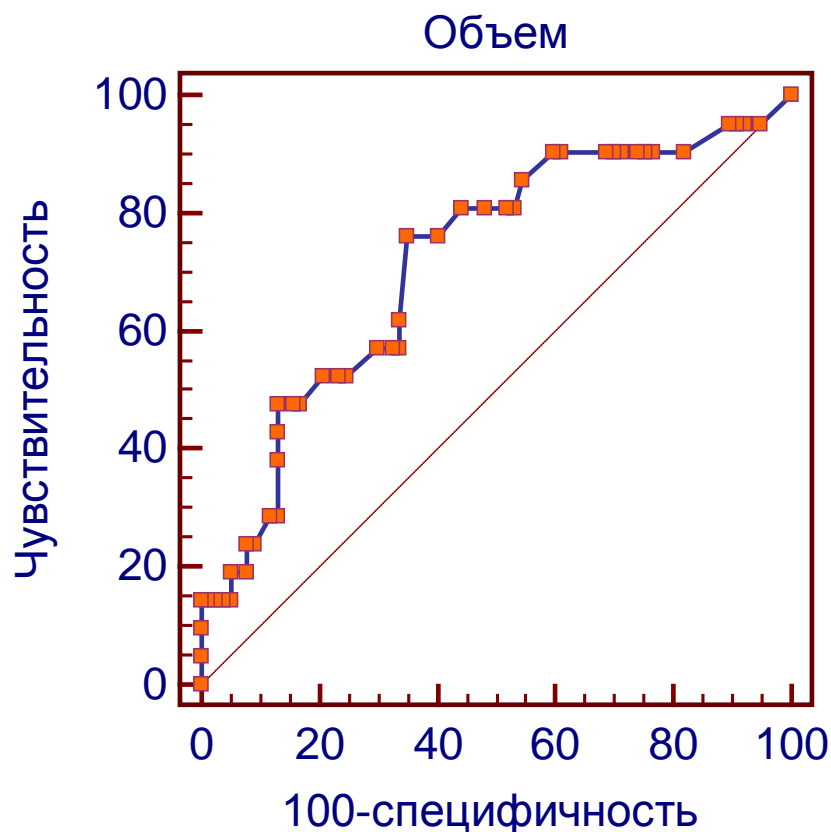


Рис. 47. ROC кривая для оценки прогностической силы (критическое значение  $> 122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$ )

Таблица 35. Информативность детерминанты «объем опухолевого поражения» в оценке ее прогностического влияния

Показатель	Значение
AUC	0,717
Стандартная ошибка	0,0656
95% доверительный интервал	0,617-0,803
Z-статистика	3,302
p	0,0010

Парный регрессионный анализ показал, что взаимосвязь между зависимым и независимым факторами статистически достоверна (табл. 36).

Таблица 36. Параметры для уравнения линейной модели зависимости прогноза от объема опухолевого поражения

Параметр	В-параметры	Стандартная ошибка В	t(93)	p
Y-пересечение	0,036364	0,041386	0,878648	0,3817
Объем	0,172939	0,062479	2,767966	0,0067

При проверке качества модели на всех позициях коэффициент детерминации  $R^2$  оставался достаточно низким (табл. 37), расчетное значение критерия Фишера (F) было ниже критического (табличного). Подобные же исчисления были и с коэффициентом Стьюдента (t).

Таблица 37. Показатели корреляции и линейного уравнения регрессии

Фактор	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	P	Уравнение регрессии
Стадия (III-IV)	0,0654839695	0,05543541	6,51675195	0,0123147313	$\bar{y} = -0,130952 + 0,154762[\text{стадия}]$
Общие симптомы (B)	0,0542914427	0,0441225335	5,33896424	0,023064604	$\bar{y} = -0,097985 + 0,151557[B]$
Число зон поражения (>5)	0,0676921476	0,057667332	6,75245812	0,0108860265	$\bar{y} = -0,120167 + 0,180773[\text{число}]$
Размер конгломерата (>6 см)	0,115782391	0,106274674	12,1777289	0,000741147494	$\bar{y} = -0,200359 + 0,219227[\text{размер}]$
Поражение парааортальных лимфоузлов	0,0431753033	0,0328868657	4,19648784	0,0433260128	$\bar{y} = -0,077269 + 0,133872[\text{парааорт. лимф.}]$
Объем опухолевой массы (>122,7 см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup> )	0,0706289834	0,0606357467	7,0676784	0,00924076047	$\bar{y} = 0,036364 + 0,172939[\text{Объем}]$

С использованием регрессионного и дисперсионного анализов, проведенных в настоящем исследовании, удалось выделить факторы-предикторы, значимо ухудшающие прогноз лимфомы Ходжкина у подростков, однако, построенные уравнения регрессии не прошли оценку качества моделей, что не позволяет применять их для построения точечного и интервального прогнозов (рис. 48, табл. 38). В когорте пациентов, включенных в исследование, проводилась риск-адаптированная программа лечения, основанная на группе риска при стратификации. Негативные стороны результатов нашего исследования можно связать именно с уже подобранным объемом программы для этих больных, что нивелировало отдаленные последствия терапии. В свою очередь, наш анализ доказывает обоснованность подбора лечебных нагрузок (числа циклов полихимиотерапии, дозы лучевой терапии) в зависимости от группы риска, в которую стратифицирован подросток.

Создание современных протоколов терапии лимфомы Ходжкина у подростков, проведение мультицентровых исследований позволят со временем добиться лучших результатов выживаемости и снижения частоты отдаленных последствий у больных в возрасте 10-18 лет.

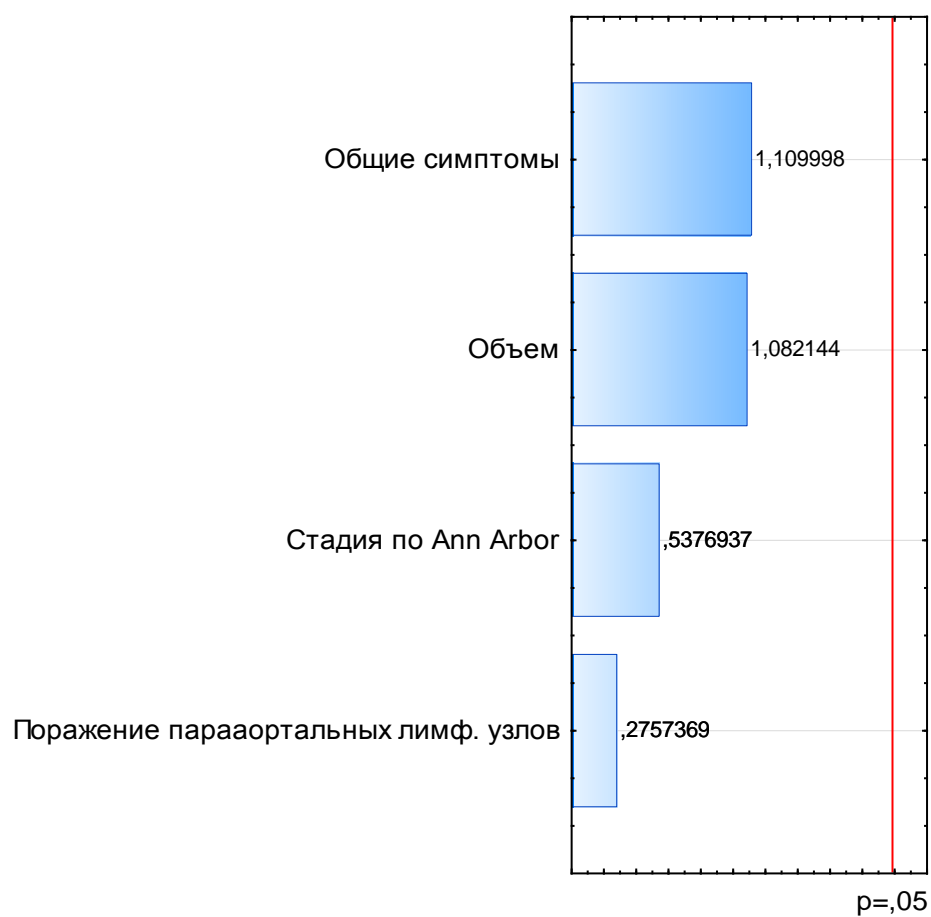


Рис. 48. Диаграмма предикторов с вычисленными по выборке значениями критерия Стьюдента

### 4.3. Многофакторный анализ

Таблица 38. Регрессионная модель Кокса

Параметр	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	P	95% нижний доверительный предел	95% верхний доверительный предел	Отношение рисков
Стадия (III-IV)	-0,393229	0,407775	0,929929	0,334881	-1,19245	0,405995	0,455455
Общие симптомы	-0,310993	0,259516	1,436054	0,230779	-0,81964	0,197650	0,536877
Число зон поражения (>5)	0,011055	0,360034	0,000943	0,975504	-0,69460	0,716710	1,022357
Размер конгломерата (>6 см)	0,188329	0,231551	0,661515	0,416026	-0,26550	0,642161	1,457405
Поражение параорт. лимфоузлов	0,112004	0,293990	0,145144	0,703220	-0,46421	0,688214	1,251080
Объем опухолевой массы (>122,7 см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup> )	-0,452819	0,340582	1,767691	0,183668	-1,12035	0,214709	0,404284

## Глава 5

### Анализ выживаемости молодых взрослых с лимфомой Ходжкина

#### 5.1. Оценки Каплана-Мейера

Средний срок наблюдения за больными составил 31 мес (от 3 до 156 мес). Общая актуриальная 3-летняя выживаемость пациентов была 82,7% (SE 5,2%), безрецидивная выживаемость – 70,5% (SE 7,2%) и выживаемость, свободная от неудач лечения, – 47,4% (SE 7,8%) (рис. 49). У 15 пациентов (17,2%) на фоне проводимой терапии имело место прогрессирование, у 19 больных (21,8%) в сроки от 7 до 80 мес (в среднем через 31 мес) развились рецидивы заболевания.

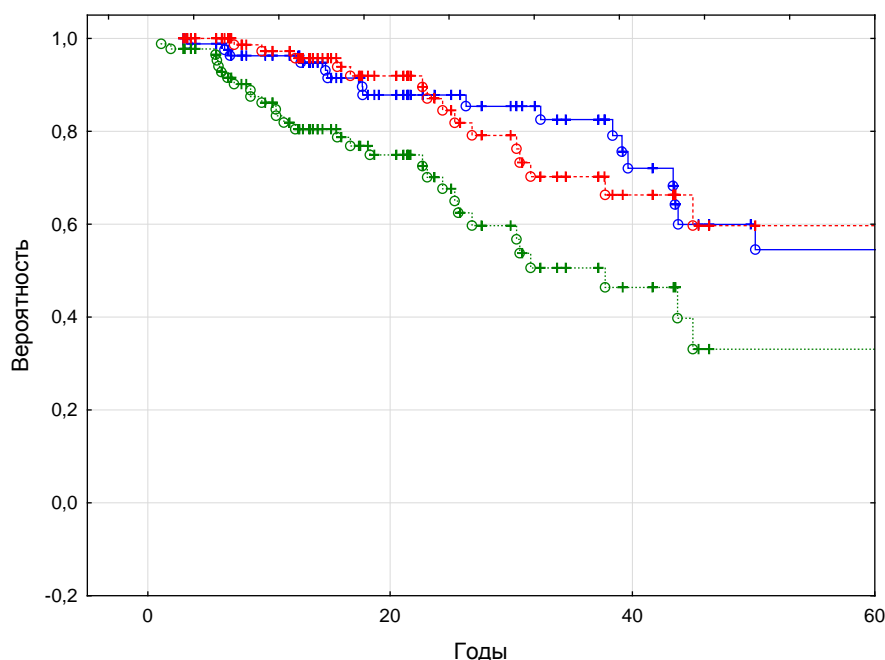


Рис. 49. Выживаемость молодых взрослых

- 1 (синяя линия) – общая выживаемость:  $n=87$ , 0,827;
- 2 (красная линия) - безрецидивная выживаемость:  $n = 87$ , 20 живы , 0,705;
- 3 (зеленая линия) – выживаемость, свободная от неудач лечения:  $n = 87$ , 0,474.

#### 5.2. Линейная модель парной регрессии и корреляции

Построению уравнения парной регрессии и расчету показателей корреляции подверглись 35 факторов.

### Стадия

С использованием ROC анализа установлено неблагоприятное влияние на прогноз IV стадии заболевания, AUC при этом составила 0,673, индекс Юдена 0,3437 (рис. 50, табл. 39).

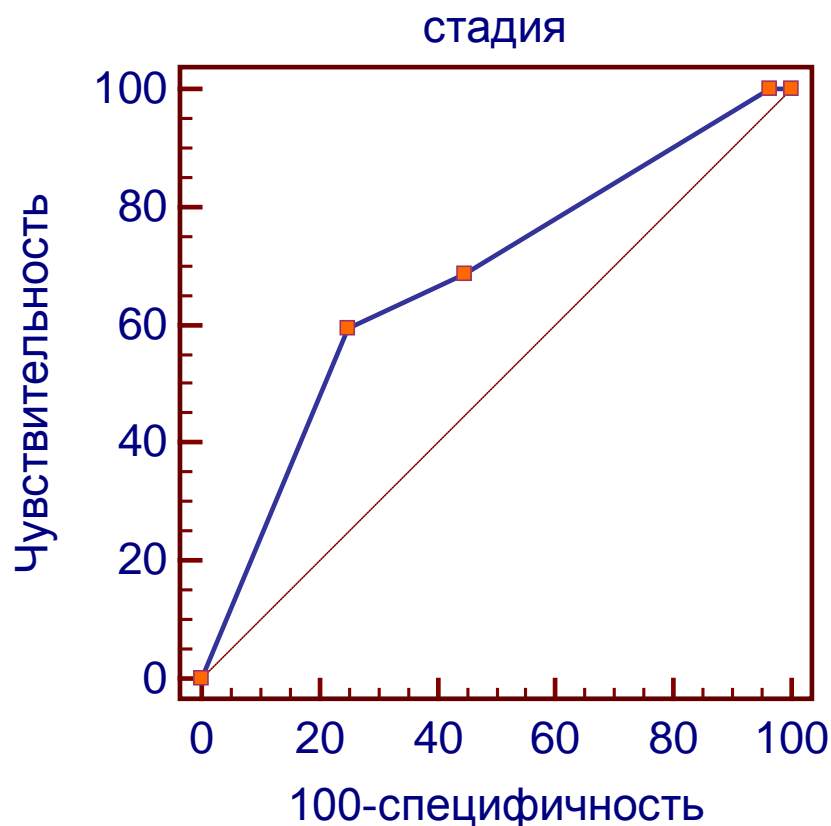


Рис. 50. ROC кривая для оценки прогностической силы стадии заболевания (критическое значение > III)

Таблица 39. Информативность стадии заболевания в оценке ее прогностического влияния

Показатель	Значение
AUC	0,673
Стандартная ошибка	0,0567
95% доверительный интервал	0,564-0,769
Z-статистика	3,045
p	0,0023



В табл. 40 представлены стандартизованные (Beta) и обычные (b) регрессионные коэффициенты корреляции уравнения регрессии фактора «IV стадия заболевания», фактором-результатом которого была бессобытийная выживаемость

Таблица 40. Коэффициенты парной регрессии параметра «стадия» и выживаемости

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	0,031915	0,165521	0,192814	0,8475
Стадия (IV)	0,218085	0,102246	2,132947	0,0358

#### *Экстранодальное поражение*

В табл. 41 представлена корреляционная связь показателя «экстранодальное поражение» и прогноза заболевания.

Прямая линейная связь, стандартизованные и обычные регрессионные коэффициенты были определены методом корреляционного анализа (табл. 41).

Таблица 41. Коэффициенты парной регрессии параметра «экстранодальное поражение» и выживаемости

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	0,210526	0,074762	2,815944	0,006250
Е-поражение	0,330014	0,106442	3,100420	0,002746

#### *Поражение перикарда*

На прогноз влияло поражение перикарда (табл. 42).

Таблица 42. Коэффициенты парной регрессии зависимости прогноза от наличия поражения перикарда

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	0,341463	0,052538	6,499337	0,000000
Поражение перикарда	0,458537	0,219154	2,092301	0,039394

### Лабораторные показатели

#### СОЭ

Проведение ROC анализа позволило выявить критическое значение скорости оседания эритроцитов, превышение которой значимо снижало показатели выживаемости (табл. 43). Это значение оказалось более 35 мм/ч (рис. 51).

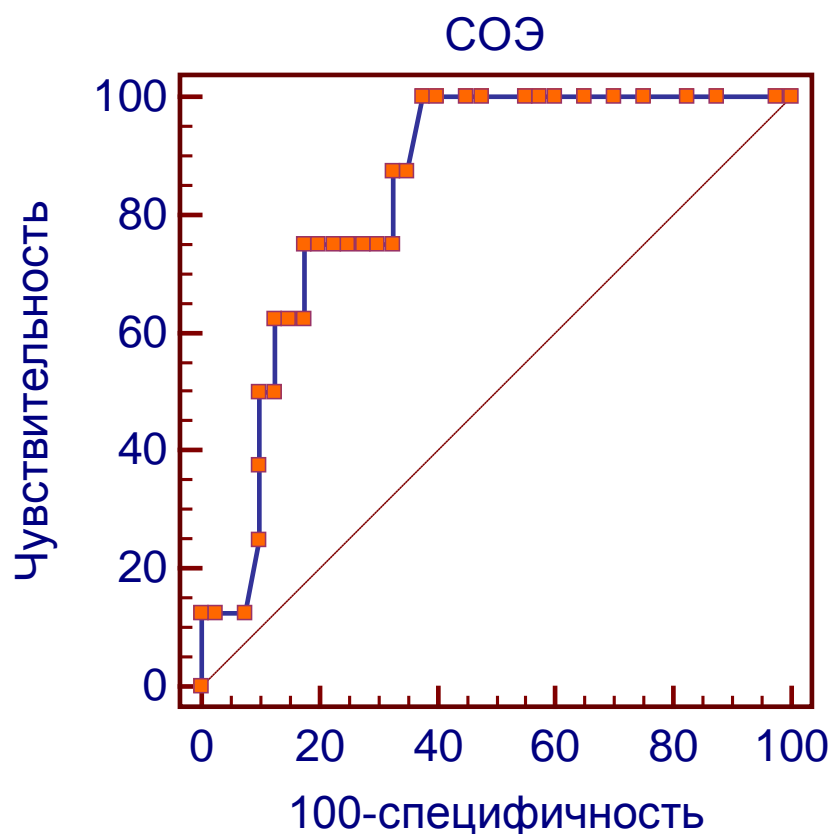


Рис. 51. ROC кривая для оценки прогностической силы СОЭ (критическое значение > 35 мм/ч)

Информативность данного параметра представлена в табл. 44, показывая хорошее качество модели (AUC=0,687), при этом  $p=0,0281$ .

Таблица 44. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности значения СОЭ

Параметры	Значения
AUC	0,687
Стандартная ошибка	0,0851
95% доверительный интервал	0,537-0,813
p	0,0281

Обратная корреляция была найдена между результативным фактором бессобытийной выживаемости и показателем СОЭ (табл. 45).

Таблица 45. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	-0,169697	0,187879	-0,903226	0,371112
СОЭ	0,351515	0,134976	2,604277	0,012357

#### *Уровень лейкоцитов*

Пороговым значением лейкоцитов оказалось значение более  $11,5 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 52).

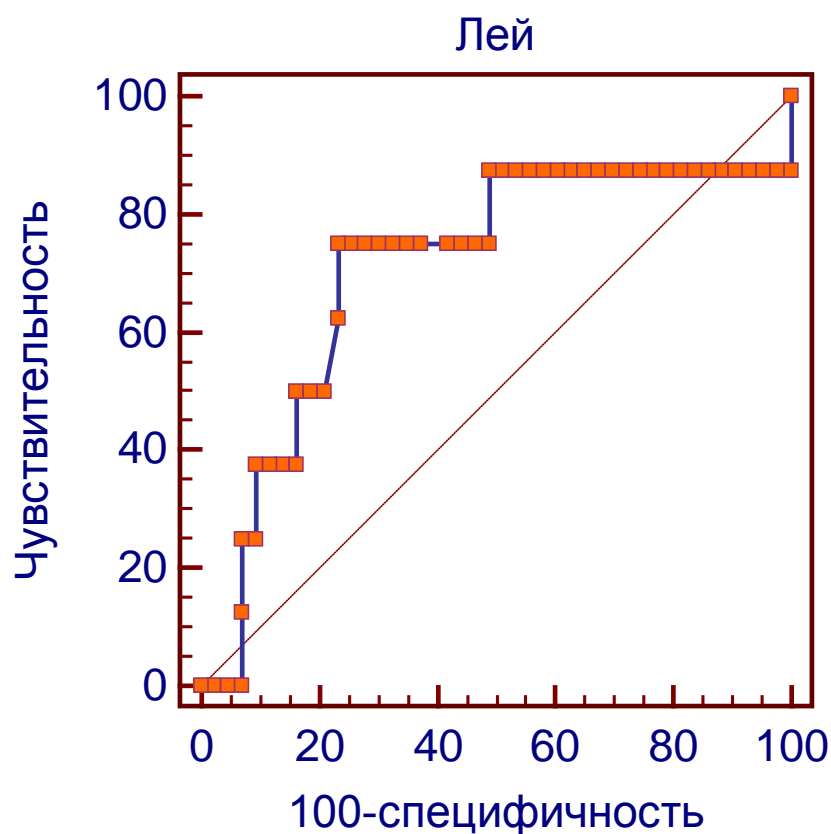


Рис. 52. ROC кривая для оценки прогностической силы уровня лейкоцитов (критическое значение  $> 11,5 \times 10^9/\text{л}$ )

Модель удовлетворительной информативности данного параметра представлена в табл. 46.

Таблица 46. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности значения уровня лейкоцитов

Параметры	Значения
AUC	0,542
Стандартная ошибка	0,105
95% доверительный интервал	0,396-0,682
p	0,6930

Между выживаемостью и фактором «уровень лейкоцитов» выявлена обратная корреляционная связь (табл. 47).

Таблица 47. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	-0,117647	0,181793	-0,647150	0,520555
Лей	0,294118	0,128547	2,288022	0,026490

### Уровень лимфоцитов

Критическим значением, значимо ухудшающим прогноз заболевания, оказался уровень лимфоцитов менее 9% (рис. 53, табл. 48).

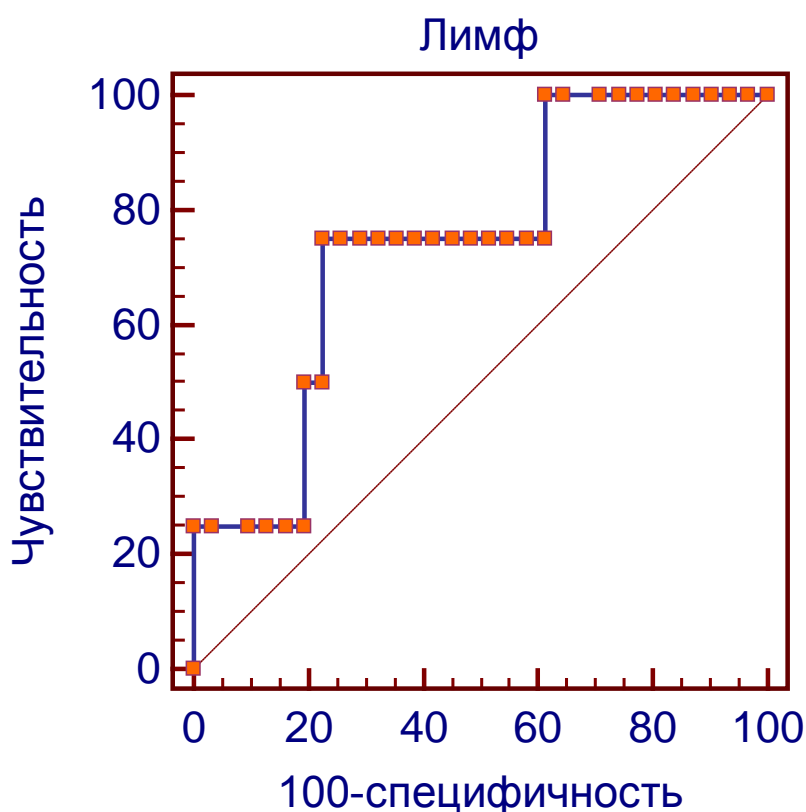


Рис. 53. ROC кривая для оценки прогностической силы уровня лимфоцитов (критическое значение < 9%)

Таблица 48. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности значения уровня лимфоцитов

Параметры	Значения
AUC	0,767
Стандартная ошибка	0,0893
95% доверительный интервал	0,591-0,894
p	0,0028

Ниже представлены табл. 49 с показателями корреляции, стандартизованными и обычными регрессионными коэффициентами.

Таблица 49. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии с переменной «уровень лимфоцитов»

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	0,954545	0,216357	4,41190	0,000109
Лимф	-0,454545	0,126157	-3,60302	0,001053

### *Фибриноген*

Пороговым значением фибриногена, влияющим на прогноз заболевания, оказалось значение более 7,5 г/л (рис. 54, табл. 50).

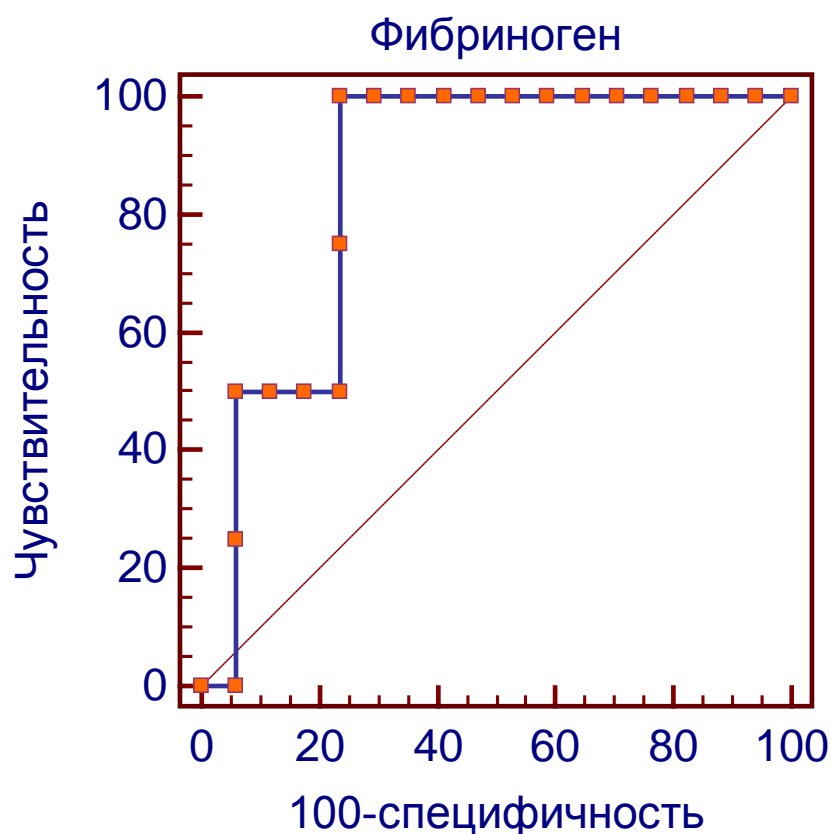


Рис. 54. ROC кривая для оценки прогностической силы уровня фибриногена (критическое значение > 7,5 г/л).

Информативность данного параметра представлена в табл. 50, показывая хорошее качество представленной модели.

Таблица 50. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности значения уровня фибриногена

Параметры	Значения
AUC	0,653
Стандартная ошибка	0,153
95% доверительный интервал	0,417-0,844
p	0,3163

Метод парной корреляции, рассматривающий влияние вариации факторного признака «уровень фибриногена» на результативный фактор выживаемости, отражен в табл. 51

Таблица 51. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	-0,150000	0,198133	-0,757067	0,453804
Фибриноген	0,275000	0,135005	2,036962	0,048856

#### *Терапевтические факторы*

*Отсутствие эффективности полихимиотерапии (стабилизация, прогрессирование)*

Помимо факторов, связанных с опухолевым процессом, методу парной корреляции подверглись и факторы, характеризующие лечебный процесс, а именно, эффективность системной лекарственной терапии (табл. 52).

Таблица 52. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	-0,189521	0,166853	-1,13586	0,259408
«-» эффект	0,479376	0,137356	3,49003	0,000789

### Объем опухолевого поражения

Критическим для прогноза лимфомы Ходжкина у молодых взрослых оказался объем более  $210 \text{ см}^2/\text{м}^3$  (рис. 55, табл. 53).

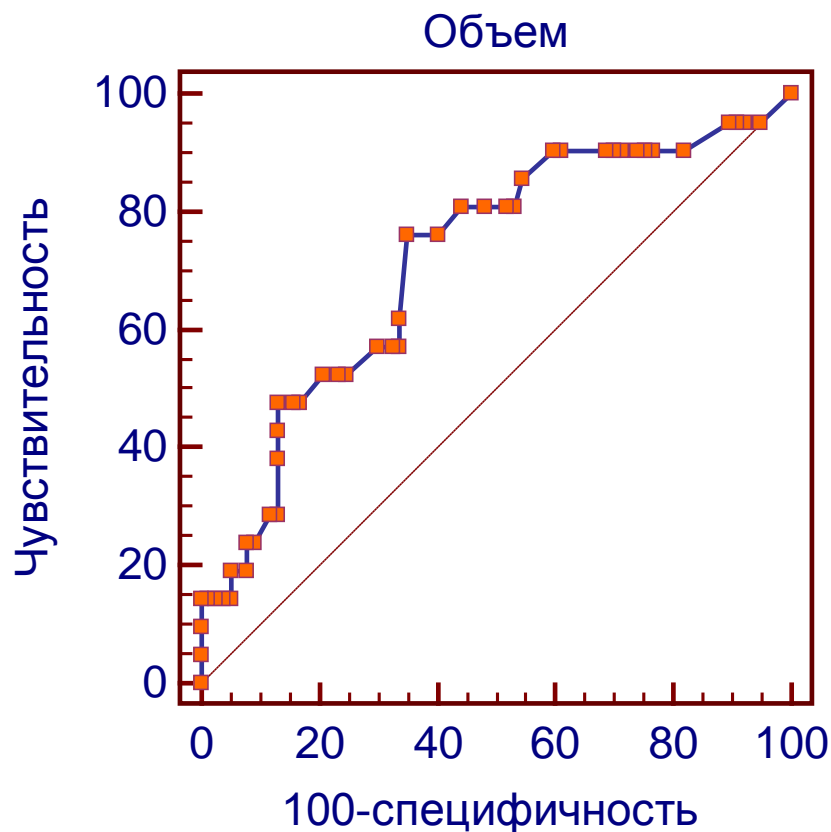


Рис. 55. ROC кривая для оценки прогностической силы объема опухолевого поражения (критическое значение  $> 210 \text{ см}^2/\text{м}^3$ )

Таблица 53. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности значения объема опухолевого поражения

Параметры	Значения
AUC	0,555
Стандартная ошибка	0,0656
95% доверительный интервал	0,445-0,662
p	0,3982

Проведенный корреляционно-регрессионный анализ, включивший в себя измерение тесноты, направление связи и установление аналитического



выражения связи, показал значимое влияние детерминанты «объем поражения» на общую выживаемость (табл. 54).

Коэффициенты параметров уравнения представлены в табл. 54.

Таблица 54. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	0,166667	0,057883	2,879347	0,005041
Объем	-0,227273	0,093985	2,418187	0,017734

В табл. 55 приведены результаты регрессионного и дисперсионного анализов с оцениваемыми факторами, а также уравнения регрессии в соответствии с вычисленными коэффициентами.

Таблица 55. Показатели корреляции и линейного уравнения регрессии

Фактор	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	P	Уравнение регрессии
Стадия (IV)	0,0508039168	0,0396369041	4,5494635	0,0358125046	$\bar{y} = 0,031915 + 0,218085x[\text{IV стадия}]$
Е-поражение	0,116357599	0,104252909	9,61260428	0,00274552987	$\bar{y} = 0,210526 + 0,330014x[\text{E}]$
Поражение перикарда	0,0489800443	0,0377915743	4,37772493	0,0393941477	$\bar{y} = 0,341463 + 0,458537x[\text{перикард}]$
СОЭ	0,128495034	0,109549274	6,78225806	0,0123567451	$\bar{y} = -0,169697 + 0,351515x[\text{СОЭ}]$
Уровень лейкоцитов	0,0965250965	0,0780868332	5,23504274	0,0264895372	$\bar{y} = -0,117647 + 0,294118x[\text{лей}]$
Уровень лимфоцитов	0,288600289	0,266369048	12,9817444	0,00105265668	$\bar{y} = 0,954545 - 0,454545x[\text{лимф}]$
Уровень фибриногена	0,100833333	0,0765315315	4,14921223	0,0488556735	$\bar{y} = -0,150000 + 0,275000x[\text{фибриноген}]$
Отсутствие эффективности лечения	0,132135609	0,121287304	12,1803001	0,000788638252	$\bar{y} = -0,189521 + 0,479376x[\text{«-» эффект}]$
Объем опухолевой массы (>210 см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup> )	0,0643674507	0,053360009	5,84763037	0,0177336093	$\bar{y} = 0,116667 - 0,227273x[\text{объем}]$

### 5.3. Связь объема опухолевого поражения с различными детерминантами

Метод парной корреляции был проведен для оценки тесноты, вектора и аналитического выражения связи параметров с объемом опухолевого поражения. При этом, значимую связь имели лишь наличие общих симптомов, уровни гемоглобина, фибриногена, ЛДГ и отсутствие эффективности терапии.

#### *Общие симптомы*

Первым фактором, подвергшимся оценке, явился фактор «наличие общих симптомов» заболевания. Связь между ними оказалась на грани статистической достоверности (табл. 56)

Таблица 56. Показатели корреляции и линейного уравнения регрессии фактора «общие симптомы» и фактора-признака «объем опухолевого поражения»

Параметры	Показатель
Коэффициент детерминации	0,0518427772
Скорректированный коэффициент детерминации	0,0392006809
Расчетное значение критерия Фишера	4,10080543
р	0,0464221314
Стандартная ошибка	0,49327407

Стандартизованные и обычные регрессионные коэффициенты модели парной регрессии демонстрирует табл. 57.

Таблица 57. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	1,413043	0,072729	19,42881	0,000000
В-симптомы	0,232118	0,114624	2,02504	0,046422

Уравнение парной линейной регрессии выглядит следующим образом:

$$\bar{y}[\text{В-симптомы}] = 1,413043 + 0,232118x[\text{объем}]$$

### *Уровень гемоглобина*

Теснота связи была проанализирована и между объемом опухоли и лабораторными показателями. Признак-результат был значимо связан с уровнем гемоглобина (табл. 58).

Таблица 58. Показатели корреляции и линейного уравнения регрессии фактора «уровень гемоглобина» и фактора-признака «объем опухолевого поражения»

Параметры	Показатель
Коэффициент детерминации	0,0633074935
Скорректированный коэффициент детерминации	0,0522875817
Расчетное значение критерия Фишера	5,74482759
р	0,018729534
Стандартная ошибка	0,489542047

Чем больше опухолевое поражение, тем ниже был уровень гемоглобина, подтверждая тем самым тесную обратную связь (табл. 59).

Таблица 59. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	-1,407407	0,066618	21,12646	0,000000
Гемоглобин	0,259259	0,108167	2,39684	0,018730

Математическое представление этой связи выглядит следующим образом:

$$\bar{y}[\text{гемоглобин}] = -1,407407 + 0,259259x[\text{объем}]$$

### *Фибриноген*

Корреляционные отношения между объемом опухолевого поражения и уровнем фибриногена показаны в табл. 60 и 61.

Таблица 60. Показатели корреляции и линейного уравнения регрессии фактора «уровень фибриногена» и фактора-признака «объем опухолевого поражения»

Параметры	Показатель
Коэффициент детерминации	0,1225
Скорректированный коэффициент детерминации	0,0987837838
Расчетное значение критерия Фишера	5,16524217
р	0,0289444011
Стандартная ошибка	0,46788772

Таблица 61. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	1,250000	0,095507	13,08802	0,000000
Фибриноген	0,350000	0,154001	2,27272	0,028944

Уравнение линейной регрессии зависимости данных параметров выглядит следующим образом:

$$\bar{y}[\text{фибриноген}] = 1,250000 + 0,350000x[\text{объем}]$$

*ЛДГ*

Параметры «ЛДГ» и «объем опухоли» также оказались тесно связаны между собой (табл. 62).

Таблица 62. Показатели корреляции и линейного уравнения регрессии фактора «уровень ЛДГ» и фактора-признака «объем опухолевого поражения»

Параметры	Показатель
Коэффициент детерминации	0,0618846695
Скорректированный коэффициент детерминации	0,0508480185
Расчетное значение критерия Фишера	5,6071964
р	0,0201560743
Стандартная ошибка	0,283150652

Коэффициенты корреляции были значимы (табл. 63).

Таблица 63. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	0,851852	0,038532	22,10769	0,000000
ЛДГ	0,148148	0,062564	2,36795	0,020156

Ниже представлено математическое изображение модели линейной регрессии:

$$\bar{y}[\text{ЛДГ}] = 0,85185 + 0,148148x[\text{объем}]$$

*Отсутствие эффекта от терапии*

Значимой оказалась и связь между объемом и эффективностью лечения (табл. 64).

Таблица 64. Показатели корреляции и линейного уравнения регрессии фактора «эффективность терапии» и фактора-признака «объем опухолевого поражения»

Параметры	Показатель
Коэффициент детерминации	0,141360697
Скорректированный коэффициент детерминации	0,131259058
Расчетное значение критерия Фишера	13,9938379
p	0,000332195719
Стандартная ошибка	0,468454262

В табл. 65 представлены результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии.

Таблица 65. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	0,370370	0,063749	5,809863	0,000000
«-» эффект	0,387205	0,103508	3,740834	0,000332

Уравнение линейной регрессии можно представить следующим образом:

$$\bar{y}[\leftarrow\rightarrow \text{эффект}] = 0,370370 + 0,387205x[\text{объем}]$$

#### 5.4. Многофакторный анализ

В многофакторный анализ были включены детерминанты, значимо влияющие на прогноз заболевания, однако, некоторые из них обладали мультиколлинеарностью и были интеркоррелированы (например, объем опухоли и уровень фибриногена, объем опухоли и отсутствие эффективности лечения) и были исключены из окончательного анализа. Т.о., многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, состояла лишь из 5 значимых детерминант (табл. 66).

Таблица 66. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	0,054097	0,175505	0,30824	0,758832
Объем	-0,231436	0,098001	2,36156	0,021027
IV стадия	0,118813	0,131547	0,90320	0,369562
Е-поражение	-0,133359	0,129183	-1,03232	0,305526
СОЭ	-0,253969	0,191099	-1,32899	0,188228
Лей	-0,147299	0,129144	-1,14058	0,257987

Т.о. уравнение множественной регрессии предстало в следующем виде:

$$\bar{y} = 0,054097 - 0,231436x_1[\text{объем}] + 0,118813x_2[\text{IV стадия}] - 0,133359x_3[\text{Е}] - 0,253969x_4[\text{СОЭ}] - 0,147299x_5[\text{Лей}];$$

$$R^2 = 0,11094850$$

Из табл. 66 видно, что часть коэффициентов в уравнении множественной регрессии статистически не значима ( $t_{\text{расч}} < t_{\text{табл}}$ ). Поэтому

следующим этапом анализа стало построение корреляционной матрицы с целью обоснованного отбора факторов для включения в уравнение множественной регрессии (табл. 67). В данной корреляционной матрице содержатся парные коэффициенты корреляции общей выживаемости и каждого из факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между ними. Как видно из матрицы, на признак-результат влияет только объем опухолевого поражения (коэффициент корреляции 0,2570,  $p=0,026$ ).

Таблица 67. Корреляционная матрица

Параметры	IV стадия	Е-поражение	СОЭ	Лей	Объем	Общая выживаемость
IV стадияг	1,0000	,6366	,0215	,2178	,0895	,0308
	$p=---$	$p=,000$	$p=,854$	$p=,060$	$p=,445$	$p=,793$
Е-поражение	,6366	1,0000	-,0428	-,0493	,1691	-,0102
	$p=,000$	$p=---$	$p=,715$	$p=,674$	$p=,147$	$p=,931$
СОЭ	,0215	-,0428	1,0000	,0091	-,0072	-,1447
	$p=,854$	$p=,715$	$p=---$	$p=,938$	$p=,951$	$p=,216$
Лей	,2178	-,0493	,0091	1,0000	,0148	-,0959
	$p=,060$	$p=,674$	$p=,938$	$p=---$	$p=,900$	$p=,413$
Объем	,0895	,1691	-,0072	,0148	1,0000	-,2570
	$p=,445$	$p=,147$	$p=,951$	$p=,900$	$p=---$	$p=,026$
Общая выживаемость	,0308	-,0102	-,1447	-,0959	-,2570	1,0000
	$p=,793$	$p=,931$	$p=,216$	$p=,413$	$p=,026$	$p=---$

Используя исходные данные табл. 68 и 69, строим новое уравнение.



Таблица 68. Основные показатели модели множественной регрессии

Показатель	Значение
Коэффициент детерминации	0,0643674507
Скорректированный коэффициент детерминации	0,053360009
Расчетное значение критерия Фишера	5,84763037
$p$	0,0177336093
Стандартная ошибка	0,425355047

Таблица 69. Основные показатели модели множественной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	0,166667	0,057883	2,879347	0,005041
Объем	-0,227273	0,093985	2,361576	0,017734

$$\bar{y} = 0,166667 - 0,227273x[\text{объем}];$$

$$R^2 = 0,0643674507$$

Графическое изображение превалирующего влияния объема опухолевого поражения представлено на рис. 56.

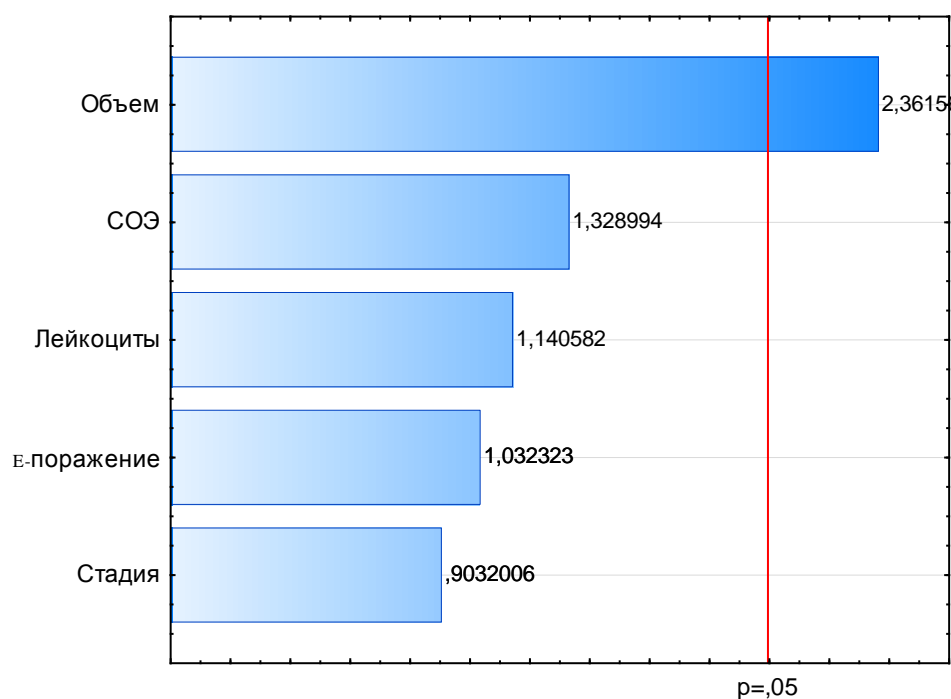


Рис. 56. Диаграмма предикторов с вычисленными по выборке значениями критерия Стьюдента

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из методов повышения клинической эффективности лечебных программ стало выделение форм онкологических заболеваний, не требующих эскалированных программных режимов, чаще всего благоприятных или локализованных стадий. Выделение благоприятных форм онкологических заболеваний стало возможным при стратификации больных с помощью прогностически неблагоприятных факторов, используя которые можно частично объяснить различия исходов болезни. Применяя однофакторные и многофакторные методы анализа, можно создавать прогностические модели и объективный прогностический индекс, основанный на силе взаимовлияния этих факторов. Роль прогностического индекса очень велика при риск-адаптированном лечении и детей и взрослых с лимфомой Ходжкина.

Проблема подросткового рака обсуждается в мировой литературе уже на протяжении многих лет, однако до сих пор нет четкого определения возрастных границ для этой группы. А. Butow и соавт. (2010) в статье, посвященной психологическим проблемам больных раком молодых людей, используют определение подросткового возраста, данного Всемирной Организацией Здравоохранения, как возрастного диапазона от 12 до 24 лет. Однако большинство авторов описывают возраст от 15 до 29 лет, при возможности расширяя границы до 39 лет. В частности, группа по изучению онкологической заболеваемости у подростков и молодых взрослых Национального Института Рака (США) сосредоточила свои усилия на диагностике и лечении онкологических заболеваний у людей в возрасте от 15 до 39 лет. Несоответствия в определении границ возраста у подростков и молодых взрослых объяснимы, учитывая разное по скорости созревание биологических и психологических процессов и, соответственно, переход от периода детства к «взрослости» в западных культурах.

Подростки и молодые взрослые, страдающие раком, представляют собой особую группу среди онкологических больных. В настоящее время в

мире уделяется повышенное внимание проблемам лечения злокачественных опухолей у пациентов молодого возраста. В конце 90-х гг. прошлого века при слиянии нескольких «детских» групп в единую Группу по исследованию опухолей у детей (COG – Children’s Oncology Group) появился Комитет, изучающий особенности терапии злокачественных опухолей у подростков и лиц молодого возраста. Одним из первых заболеваний, принципы лечения которого подверглись тщательному анализу Комитета, стала лимфома Ходжкина как самый распространенный злокачественный процесс у молодых пациентов, составляющий около 12% среди опухолей больных 15-29 лет.

Стандарты лечения для подростков не установлены до сих пор, поскольку они могут получать терапию как в педиатрических, так и во взрослых клиниках, практикующих разные технологии. Оба подхода считаются эффективными, так как обеспечивают длительные ремиссии и высокие показатели общей выживаемости. Современные режимы химиолучевой терапии позволяют излечить приблизительно 80% больных. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют о худшем прогнозе у подростков, леченных по взрослым программам.

Педиатрические и взрослые подходы к терапии лимфомы Ходжкина отличаются. Согласно взрослым программам проводится стратификация пациентов на ранние (I и II стадии) и распространенные (III и IV стадии) формы. Подростки с распространенными стадиями, придерживаясь данной стратегии, получают 6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD, в то время как в педиатрических протоколах предусмотрена альтернатива другим схемам с ABVD с целью уменьшения риска пульмо- и кардиотоксичности, а также введение в программу лечения консолидирующего облучения. В детской онкологии разработана четкая система распределения больных лимфомой Ходжкина на группы риска. С ее помощью терапия осуществляется строго дозированно, что позволяет снизить риск отдаленных последствий, особенно в группе больных с благоприятным прогнозом. Благодаря этому происходит

повышение клинической и социальной эффективности терапии, снижается уровень инвалидизации излеченных пациентов.

Для подростков и молодых взрослых ухудшающие прогноз факторы не определены и не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся лечения ЛХ в данной возрастной когорте. Группа подростков и молодых взрослых, течение заболевания у которых носит более агрессивный характер, оказалась не охваченной математико-статистическим анализом. Не вызывает сомнения тот факт, что выделение неблагоприятных факторов прогноза при однофакторном и многофакторном анализе даст более объективное представление о течении заболевания и выживаемости в этой группе больных.

Не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся подростков и молодых взрослых с ЛХ. Было лишь доказано, что выживаемость этой категории пациентов выше, чем больных более старшей группы. Однако при сравнении с отдаленными результатами у детей, 5-летняя выживаемость которых превышает 90%, подобных цифр у подростков получено не было. Сейчас уже неоспорим тот факт, что результаты лечения больных раком молодых людей значительно хуже, чем пациентов детского и пожилого возраста. И хотя общая выживаемость у пациентов с опухолями резко возросла в последние годы, у подростков этот показатель изменился не столь впечатляюще.

Целью настоящего исследования стало выявление независимых факторов прогноза и построение прогностической модели с целью оптимизации лечения пациентов в возрасте 10-29 лет с лимфомой Ходжкина.

В работу были включены сведения о 203 пациентах (106 подростках 10-18 лет и 97 молодых взрослых 19-29 лет) с лимфомой Ходжкина, получивших лечение в клинике ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» в период с 1989 по 2011 гг.

Средний возраст больных составил 19 лет. Наиболее широко представленной возрастной группой оказались подростки в возрасте 10-14

лет – 63 пациента (31%), подростки 15-19 лет и взрослые 25-29 лет составили 51 и 50 человек соответственно (по 25%). Самой малочисленной была группа молодых взрослых 20-24 лет – 39 человек (19%).

Женский пол преобладал: женщин было 119 (58,6%), мужчин – 84 (41,4%). Соотношение по полу составило 1,4 : 1.

Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I стадия диагностирована у 7 больных (3,4%), II стадия – у 81 (39,9), III стадия – у 55 (27,1%) и IV стадия – у 60 пациентов (29,6%).

У 8 (3,9%) пациентов установлен морфологический вариант ЛХ, богатой лимфоцитами, у 168 (82,8%) – нодулярный склероз, у 17 (8,4%) – смешанно-клеточный вариант; у 10 пациентов (4,9%) морфологический вариант ЛХ определить не удалось.

Симптомы интоксикации отмечались у 98 пациентов (48,3%), среди них было 46 (43,4%) подростков и 52 (53,6%) молодых взрослых.

«Bulky disease» (размер наибольшего конгломерата 5 см и более и/или МТИ 0,33 и более) диагностирован у 86 (81,1%) подростков и 66 (68%) молодых взрослых.

В целом, группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим параметрам, однако у подростков характерна большая частота массивного поражения («bulky disease») за счет вовлечения лимфатических узлов средостения. Группа старшего возраста отличалась распространенностью процесса с поражением более 5 зон лимфатических узлов и преобладанием В-симптомов.

Длительность наблюдения за пациентами составила от 4 мес до 18 лет.

Подросткам 10-17 лет проводилась терапия по педиатрическим протоколам: по программе DAL-ND версии 87 и 90 лечились 40 (38,8%) пациентов, по протоколу СПбЛХ – 56 (54,3%) больных. Семи подросткам (6,8%) в качестве первой линии терапии была применена схема ВЕАСОРР. В общей сложности 103 подростка получили 375 курсов полихимиотерапии (ПХТ). Количество циклов варьировало от 1 до 6, в среднем - 4 цикла. С

целью консолидации ремиссии 68 (66%) подростков подверглись лучевой терапии по различным программам: радикальное облучение – 9 (13,2%), локальное – 38 (55,9%), локо-региональное облучение – 21 (30,9%) пациент. Лучевая терапия не проводилась 38 больным, что составило 36,9% от всех подростков.

Пациенты в возрасте 18-29 лет получали лечение по взрослым программам. Девяноста семи молодым взрослым было проведено в общей сложности 565 курсов химиотерапии, среднее количество циклов составило 6. Примерно в равных долях в качестве первой линии терапии применялись схемы ABVD и BEACOPP (49,4% и 43,3% соответственно). У 5 больных первой линией была схема MOPP (5,2%) и у двух (по 1%) – схемы COP и LVPP. Число линий терапии колебалось от 1 до 10. Шестидесяти четырем больным (66%) лекарственное лечение дополнено облучением в различных режимах. Доза облучения варьировала от 12,5 до 51 Гр. Лучевая терапия по методике «вовлеченных зон» проведена 23 пациентам (35,9%), «расширенных полей» – 16 больным (25%), радикальную программу (субтотальное и тотальное облучение) получили 14 пациентов (20,3%), в остальных случаях сведений о режиме лучевой терапии не было.

Все характеристики основного заболевания, лечебного процесса занесены в базу данных, которая была представлена следующими разделами: паспортная часть, комплекс анамнестических данных, клинический статус больного, данные лабораторных исследований, инструментальный статус, программа лечения, осложнения терапии и непосредственные и отдаленные результаты лечения. Все критерии были разделены на качественные (пол, наличие общих симптомов и биологической активности, зоны поражения, лечебные программы, непосредственный эффект лечения, характер рецидива), ранговые (стадия, гистологический вариант) и количественные (возраст, длительность анамнеза, стадия, размеры конгломерата, вариант стратификации пациентов, количество циклов полихимиотерапии, срок наступления рецидива).

Обработка сведений проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10. Этап предварительного анализа реализовался с помощью модуля *Основные статистики/таблицы* (Basic Statistics and Tables). При сравнении дихотомических переменных были применены критерий точной вероятности Фишера для малых выборок и парный критерий Стьюдента, различия считались статистически достоверными при значении "p"  $\leq 0,05$ . Графическое представление полученных результатов получали с использованием пакетов «Statistica», версия 10, Microsoft® PowerPoint 2000 (Windows 10).

Всем больным выполнено определение объема опухолевого поражения, рассчитанного по следующей формуле:  $V = -4,3 + 8,3 \times \text{IPI}^2 + 22,7 \times [\text{число зон поражения (+3 при наличии «bulky»)]$ , где V – volume – объем опухолевой массы, IPI - International Prognostic Score – международный прогностический индекс.

В исследовании проводилась оценка информативности диагностического теста. Исходя из значений чувствительности и специфичности, были построены характеристические кривые (ROC-кривые), которые показывали зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X=специфичность, ось Y=чувствительность). Для построения характеристических кривых был использован пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0. Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывается площадь под ROC кривыми (AUC).

С целью оценки взаимосвязи между непрерывными данными был использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определены тип функции зависимости фактора и результативного признака (выживаемости), в т.ч. выделение лучшей модели, и оценка неизвестных параметров уравнения регрессии. Показателем согласованности между значениями двух переменных (признака-фактора и признака-результата) был

коэффициент корреляции. Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона ( $R^2$ ). При построении прогностической модели были вычислены также скорректированный коэффициент детерминации, расчетное значение критерия Фишера, стандартная ошибка уравнения.

Для оценки одновременного влияния более чем одного фактора на результат был использован многомерный (или многофакторный) анализ, который давал информацию о степени влияния на исход каждой переменных, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.

Для факторизации функции выживаемости была использована модель Кокса.

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера, при этом рассчитаны показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости. С помощью лог-ранк теста (логарифмического рангового теста) проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах за весь период наблюдения.

Общая 5-летняя выживаемость больных составила  $80,5 \pm 3,6\%$ , безрецидивная –  $78,8 \pm 3,7\%$ , бессобытийная –  $65,4 \pm 4,2\%$ , 10-летняя выживаемость соответствовала  $70,3 \pm 5,3\%$ ,  $68,1 \pm 5,4\%$  и  $61,1 \pm 4,6\%$  соответственно.

Статистическому анализу подверглись 19 факторов у 203 пациентов. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная «точка отсечения», которая являлась критической. Интеркоррелированные факторы исключены из обработки. Десять факторных признаков показали свое достоверное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов: возраст больных старше 16 лет ( $\bar{y} = 0,087912 + 0,188684[\text{возраст}]$ ,  $p = 0,000835809798$ ), IV стадия заболевания ( $\bar{y} = 0,100000 + 0,281818[\text{стадия}]$ ,  $p = 0,00000374158549$ ), наличие общих



симптомов ( $\bar{y} = -0,064403 + 0,167495[B]$ ,  $p = 0,00327158812$ ) и биологической активности ( $\bar{y} = -0,054807 + 0,125230[b]$ ,  $p = 0,0227298029$ ), число зон поражения более 5 ( $\bar{y} = -0,051484 + 0,152608[\text{число}]$ ,  $p = 0,0111569772$ ), поражение легких ( $\bar{y} = -0,004700 + 0,163640[\text{легкие}]$ ,  $p = 0,0333431996$ ), костного мозга ( $\bar{y} = 0,045217 + 0,138551[\text{костный мозг}]$ ,  $p = 0,0286549628$ ) и тимуса ( $\bar{y} = 0,026215 + 0,128197[\text{тимус}]$ ,  $p = 0,0542312637$ ), плеврит ( $\bar{y} = -0,037651 + 0,206325[\text{плеврит}]$ ,  $p = 0,0434114709$ ), объем опухолевого поражения более 103,1  $\text{см}^2/\text{м}^3$  ( $\bar{y} = 0,081350 + 0,000641[\text{объем}]$ ,  $p = 0,0222316384$ ).

Многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, состояла лишь из 6 значимых детерминант. При этом уравнение множественной регрессии представляет собой следующий вид:  $\bar{y} = -0,131134 + 0,095558 [\text{возраст}] + 0,199291x_2[\text{IV стадия}] + 0,108100x_3[\text{биол. активность}] - 0,000255x_4[\text{объем}] + 0,064746x_5[\text{костный мозг}] + 0,008814x_6[\text{тимус}] - 0,024226x_7[\text{плеврит}]$ ;  $R^2 = 0,0643674507$

Часть коэффициентов в уравнении множественной регрессии статистически не значима ( $t_{\text{расч}} < t_{\text{табл}}$ ). Достоверное влияние на отдаленные результаты оказывала только IV стадия злокачественного заболевания. Поэтому следующая модель множественной регрессии была создана только с этим параметром. Используя полученные данные, было построено новое уравнение:  $\bar{y} = 0,100000 - 0,281818x[\text{стадия}]$ ;  $R^2 = 0,110608422$ .

Т.о., полученное уравнение позволяет по заданным значениям фактора «стадия» иметь теоретические значения результативного признака, подставляя в него фактические значения фактора.

В регрессионной модели Кокса важным предиктором помимо стадии заболевания оказался и возраст больного. Если задать определенное значение

данным предикторам, то можно получить численное и графическое изображение функции выживания для конкретного больного. Используя эти сведения, можно дозированно подходить к составлению плана лечения деэскалируя или эскалируя терапевтическую программу.

Анализируя данные о подростках, были получены следующие результаты: общая 5-летняя выживаемость больных составила  $89,5 \pm 3,4\%$ , безрецидивная –  $86 \pm 3,8\%$ , бессобытийная –  $78,5 \pm 4,4\%$ , 10-летняя выживаемость соответствовала  $85,7 \pm 4\%$ ,  $81 \pm 5\%$  и  $76,9 \pm 4,6\%$  соответственно.

Парной регрессии в этой группе подверглись 25 факторов. Были отобраны 6 детерминант, оказывающие наиболее существенное влияние на прогноз согласно р-значению: III-IV стадии заболевания ( $\bar{y} = -0,130952 + 0,154762[\text{стадия}], p = 0,0123147313$ ), наличие общих симптомов ( $\bar{y} = -0,097985 + 0,151557[B], p = 0,023064604$ ), число зон поражения более 5 ( $\bar{y} = -0,120167 + 0,180773[\text{число}], p = 0,0108860265$ ), размер конгломерата более 6 см ( $\bar{y} = -0,200359 + 0,219227[\text{размер}], p = 0,000741147494$ ), поражение парааортальных групп лимфатических узлов ( $\bar{y} = -0,077269 + 0,133872[\text{парааорт. лимф.}], p = 0,0433260128$ ), объем опухолевого поражения более  $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$  ( $\bar{y} = 0,036364 + 0,172939[\text{объем}], p = 0,00924076047$ ).

При проверке качества модели на всех позициях коэффициент детерминации  $R^2$  оставался достаточно низким, расчетное значение критерия Фишера (F) было ниже критического (табличного). Подобные же исчисления были и с коэффициентом Стьюдента (t).

С использованием регрессионного и дисперсионного анализов, проведенных в настоящем исследовании, удалось выделить факторы-предикторы, значимо ухудшающие прогноз лимфомы Ходжкина у подростков, однако, построенные уравнения регрессии не прошли оценку качества моделей, что не позволяет применять их для построения точечного и интервального прогнозов. В когорте пациентов, включенных в исследование, проводилась риск-адаптированная программа лечения, основанная на группе риска при стратификации. Негативные стороны

результатов нашего исследования можно связать именно с уже подобранным объемом программы для этих больных, что нивелировало отдаленные последствия терапии. В свою очередь, наш анализ доказывает обоснованность подбора лечебных нагрузок (числа циклов полихимиотерапии, дозы лучевой терапии) в зависимости от группы риска, в которую стратифицирован подросток.

Средний срок наблюдения за молодыми взрослыми составил 31 мес (от 3 до 156 мес). Общая актуальная 3-летняя выживаемость пациентов была 82,7% (SE 5,2%), безрецидивная выживаемость – 70,5% (SE 7,2%) и выживаемость, свободная от неудач лечения, – 47,4% (SE 7,8%). У 15 пациентов (17,2%) на фоне проводимой терапии имело место прогрессирование, у 19 больных (21,8%) в сроки от 7 до 80 мес (в среднем через 31 мес) развились рецидивы заболевания.

Построению уравнения парной регрессии и расчету показателей корреляции подверглись 35 факторов. Достоверное влияние на прогноз имели лишь 9 регрессоров: IV стадия ( $\bar{y} = 0,031915 + 0,218085x[\text{IV стадия}]$ ,  $p = 0,0358125046$ ), экстранодальное поражение ( $\bar{y} = 0,210526 + 0,330014x[E]$ ,  $p = 0,00274552987$ ), перикардит ( $\bar{y} = 0,341463 + 0,458537x[\text{перикард}]$ ,  $p = 0,0393941477$ ), ускорение СОЭ более 35 мм/ч ( $\bar{y} = 0,169697 + 0,351515x[\text{СОЭ}]$ ,  $p = 0,0123567451$ ), уровни лейкоцитов более  $11,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $\bar{y} = -0,117647 + 0,294118x[\text{лей}]$ ,  $p = 0,0264895372$ ), лимфоцитов менее 9% ( $\bar{y} = 0,954545 - 0,454545x[\text{лимф}]$ ,  $p = 0,00105265668$ ), фибриногена более 7,5 г/л ( $\bar{y} = -0,150000 + 0,275000x[\text{фибриноген}]$ ,  $p = 0,0488556735$ ), отсутствие эффективности лечения ( $\bar{y} = -0,189521 + 0,479376x[\text{«-» эффект}]$ ,  $p = 0,000788638252$ ) и объем опухолевого поражения более  $210 \text{ см}^3/\text{м}^2$  ( $\bar{y} = 0,1166667 - 0,227273x[\text{объем}]$ ,  $p = 0,0177336093$ ).

В этой когорте больных был проведен метод парной корреляции для оценки тесноты, вектора и аналитического выражения связи параметров с объемом опухолевого поражения. При этом, значимую связь имели лишь наличие общих симптомов ( $\bar{y}[\text{В-симптомы}] = 1,413043 + 0,232118x[\text{объем}]$ ,  $p =$

0,046422), уровни гемоглобина ( $\bar{y}$ [гемоглобин] = 1,407407+0,259259x[объем],  $p = 0,018730$ ), фибриногена ( $\bar{y}$ [фибриноген] = 1,250000+0,350000x[объем],  $p = 0,028944$ ), ЛДГ ( $\bar{y}$ [ЛДГ] = 0,85185+0,148148x[объем],  $p = 0,020156$ ) и отсутствие эффективности терапии ( $\bar{y}$ [«-» эффект] = 0,370370+0,387205x[объем],  $p = 0,000332$ ).

В многофакторный анализ были включены детерминанты, значимо влияющие на прогноз заболевания, однако, некоторые из них обладали мультиколлинеарностью и были интеркоррелированы (например, объем опухоли и уровень фибриногена, объем опухоли и отсутствие эффективности лечения) и были исключены из окончательного анализа. Т.о., многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, состояла лишь из 5 значимых детерминант: объема опухолевого поражения, стадии, E-поражения, уровней СОЭ и лейкоцитов. Уравнение множественной регрессии предстало в следующем виде:  $\bar{y} = 0,054097 - 0,231436x_1[\text{объем}] + 0,118813x_2[\text{IV стадия}] - 0,133359x_3[\text{E}] - 0,253969x_4[\text{СОЭ}] - 0,147299x_5[\text{Лей}]$ ;  $R^2 = 0,11094850$ .

Часть коэффициентов в уравнении множественной регрессии статистически не значима ( $t_{\text{расч}} < t_{\text{табл}}$ ). На признак-результат влиял только объем опухолевого поражения (коэффициент корреляции 0,2570,  $p = 0,026$ ). Новое уравнение выглядело следующим образом:  $\bar{y} = 0,166667 - 0,227273x[\text{объем}]$ ;  $R^2 = 0,0643674507$ .

Выживаемость пациентов «периода взросления» не однозначна, лучшие показатели имеют подростки: общая 5-летняя выживаемость у подростков составила 89,5% (SE 3,4%), у молодых взрослых - 58,2% (SE 9%) ( $p = 0,00000$  лог-ранк тест), безрецидивная выживаемость - 86% (SE 3,8%) и 52,4% (SE 11%) соответственно ( $p = 0,00078$  лог-ранк тест). Выделенные в диссертационной работе страты, на которые необходимо опираться при определении тактики лечения, позволяют проводить обоснованную

эскалацию терапии с подбором более интенсивных режимов полихимиотерапии, увеличением числа циклов лекарственного лечения. Прогнозный вклад стадии заболевания у пациентов подросткового и юношеского возраста играет существенную роль в многофакторных моделях. Критическим значением возраста, значимо ухудшающим отдаленные последствия лечения, является возраст старше 16 лет. Педиатрический дозированный подход к лечению с четкой системой распределения на группы риска позволяет повысить клиническую и социальную эффективность терапии при сниженном риске отдаленных последствий лечения. Больным, начиная с 17 лет и старше, необходимо рекомендовать интенсифицированные циклы полихимиотерапии с учетом как стадии заболевания, так и объема опухолевого поражения.

## ВЫВОДЫ

1. Выживаемость у подростков существенно выше, чем у молодых взрослых: общая 5-летняя выживаемость у подростков составляет 89,5% (SE 3,4%), у молодых взрослых - 58,2% (SE 9%) ( $p=0,00000$  лог-ранк тест), безрецидивная выживаемость - 86% (SE 3,8%) и 52,4% (SE 11%) соответственно ( $p=0,00078$  лог-ранк тест).
2. В однофакторном анализе, проведенном на когорте подростков, наиболее существенное влияние на прогноз заболевания оказывают 6 детерминант: III-IV стадии заболевания ( $p=0,0123$ ), наличие общих симптомов ( $p=0,0231$ ), число зон поражения более 5 ( $p=0,0109$ ), размер конгломерата более 6 см ( $p=0,0007$ ), поддиафрагмальная локализация ( $p=0,0433$ ), объем опухолевого поражения более  $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$  ( $p=0,0092$ ).  
Однофакторный анализ в группе молодых взрослых показал, что достоверное влияние на показатели общей и бессобытийной выживаемости оказывали IV стадия заболевания ( $p=0,0358$ ), экстранодальное поражение ( $p=0,0027$ ), вовлечение перикарда ( $p=0,0393$ ), значение СОЭ более 35 мм/ч ( $p=0,0124$ ), уровень лейкоцитов более  $11,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,0265$ ), уровень лимфоцитов менее 9% ( $p=0,0011$ ), значение фибриногена более 7,5 г/л ( $p=0,0489$ ), эффективность терапии ( $p=0,0008$ ) и объем опухолевого поражения более  $210 \text{ см}^3/\text{м}^2$  ( $p=0,0177$ ).
3. Созданные уравнения регрессии на подростковой когорте не прошли оценку качества моделей при регрессионном и дисперсионном анализе ( $p > 0,05$ ), что не позволяет применять их для построения точечного и интервального прогнозов. Полученные данные доказывают обоснованность подбора лечебных нагрузок (числа циклов полихимиотерапии, дозы лучевой терапии) в зависимости от группы риска, в которую стратифицирован подросток.

4. Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса в общей группе показал, что независимыми предикторами выживаемости являются возраст ( $p=0,000010$ ) и стадия заболевания ( $p=0,009574$ ), а у молодых взрослых - только объем опухолевого поражения ( $p=0,0177$ ).
5. Создана автоматизированная система визуализации функции выживаемости пациентов подросткового и юношеского возраста, которая позволяет автоматизировать работу по стратификации пациентов на группы риска, получая численные и графические представления о прогнозе выживаемости больных в зависимости от возраста ( $p=0,0281$ ) и стадии заболевания ( $p<0,0001$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для четкой и правильной стратификации пациентов на группы риска и эскалации лечебной стратегии рекомендуется использование регрессионной модели Кокса, созданной с использованием базы данных о пациентах подросткового и юношеского возраста, которая позволяет прогнозировать отдаленные результаты, применяя заданные значения достоверно влияющих на функцию выживаемости детерминант.

Принципы лечения подростков с использованием риск-адаптированных программ необходимо экстраполировать на когорту молодых взрослых.

При разработке комплексных программ лечения молодых взрослых с лимфомой Ходжкина целесообразно создание прогностических групп, основанных лишь на одной детерминанте, а именно, объеме опухолевого поражения, превышения значений величины которого, как показано в диссертационной работе, значительно ухудшает показатели выживаемости у подростков и молодых взрослых.

Результаты исследования рекомендуется использовать в учебном процессе в системе до- и последипломной подготовки на кафедрах онкологии.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аршанская, Е.Г. Отдаленные результаты лечения подростков и молодежи с лимфомой Ходжкина по модифицированному педиатрическому протоколу DAL-HD-90 / Е.Г. Аршанская, С.В. Сёмочкин, В.М. Сотников, В.Л. Иванова // Вестн. РГМУ. – 2014. – №3. – С. 16-20.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. // Издательская группа РОНЦ. - 2014. – 226 с.
3. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней / Е.А. Демина // Клин. онкогематол. – 2008. – Т. 1. - № 2. – С. 114-118.
4. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – 250 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2016. – 250 с.
6. Колыгин, Б.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина / Б.А. Колыгин, С.А. Кулева. – СПб.: Гиппократ, 2009 – 208 с.
7. Колыгин, Б.А. Результаты риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / Б.А. Колыгин, С.А. Кулева, Н.В. Кочурова // Дет. Онкол. – 2005. – № 2. – С. 16-19.
8. Кулева, С.А. Использование риск-адаптированных программ при лимфоме Ходжкина у детей и подростков / С.А. Кулева // Вопр. Онкол. – 2008. - №6. – С. 768-770.

9. Кулева, С.А. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность риск-адаптированного протокола СПБЛХ-05 / С.А. Кулева, М.Ю. Анишкин, Б.А. Колыгин // Детск. Онкол. – 2007. – №3–4. – С.16–22.
10. Кулева, С.А. Сравнительный анализ двух риск-адаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / С.А. Кулева, М.Ю. Анишкин, Б.А. Колыгин // Вопр. Онкол. – 2008. – №1. – С.53–58.
11. Кулева, С.А. Схема VBVP в терапии лимфомы Ходжкина у детей / С.А. Кулева, Н.В. Кочурова, Б.А. Колыгин // Детск. Онкол. – 2004. – № 1. - С. 37-40.
12. Лисицын, Ю.П. История медицины: краткий курс / Ю.П. Лисицын. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 304 с.
13. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных / В.М. Мерабишвили. – СПб.: фирма Коста, 2006. – 440 с.
14. Мукерджи, С. Царь всех болезней. Биография рака / С. Мукерджи. – М.: АСТ, 2013. – 701 с.
15. Петрова, Г.В. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993-2013 гг. / Г.В. Петрова, А.Д. Каприн, О.П. Грецова, В.В. Старинский; под общ. ред. чл.-корр. РАН, проф. А.Д. Каприна, проф. В.В. Старинского – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 511 с.
16. Семочкин, С.В. Десятилетний опыт терапии подростков и лиц молодого возраста с лимфомой Ходжкина по протоколу DAL-HD-90m / С.В. Семочкин, С.С. Пория, Е.Г. Аршанская и др. // Вопр. Гематол./Онкол. Иммунопатол. – 2007. – № 4. – С. 22-28.
17. Aben, K.K. Cancer in adolescents and young adults (15-29 years): a population-based study in the Netherlands 1989-2009 / K.K. Aben, C. van Gaal, N.A. van Gils, W.T. van der Graaf, G.A. Zielhuis // Acta Oncol. – 2012. – Vol. 51(7). – P. 922-933.

18. Alexander, F.E. An epidemiologic study of index and family infections mononucleosis and adult Hodgkin's disease (HD): evidence for aspecific association with EBV+ve HD in young adults / F.E. Alexander, D.J. Lawrence, J. Freeland et al. // *Int. J. Cancer.* - 2003. – Vol. 107. – P. 298-302.
19. Andersson, J. Epstein-Barr virus and Hodgkin's lymphoma / J. Andersson // *Herpes.* – 2006. – Vol. 13. – P. 12-16.
20. Barr, R.D. Classification schemes for tumors diagnosed in adolescents and young adults / R.D. Barr, E.J. Holowaty, J.M. Birch // *Cancer.* – 2006. – Vol. 7. – P. 1425-1430.
21. Bartlett, N.L. Modern treatment of Hodgkin lymphoma / N.L. Bartlett // *Curr. Opin. Hematol.* – 2008. – Vol. 15. – № 4. – P. 408-414.
22. Behrendt, H. Treatment of childhood Hodgkin's disease with ABVD without radiotherapy / H. Behrendt, M. Brinkhuis, E.F. Van Leeuwen // *Med. Ped. Oncol.* – 1996. – Vol. 26. – P. 244-248.
23. Bhatia, S. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow up of childhood Hodgkin disease: report from the Late Effects Study Group / S. Bhatia, Y. Yasui, L.L. Robison et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 4386-4394.
24. Birch, J.M. Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England 1979–1997 / J.M. Birch, R.D. Alston, A.M. Kelsey et al. // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 87(11). – P. 1267-1274.
25. Bleyer, A. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000 / A. Bleyer, M. O'Leary, R. Barr, L. Ries. – Bethesda: National Cancer Institute, MD, 2006. – 218 p.
26. Bleyer, A. Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site / A. Bleyer, A. Viny, R. Barr // *Oncologist.* – 2006. – Vol. 6. – P. 590-601.
27. Brusamolino, E. Analysis of long-term results and prognostic factors among 138 patients with advanced Hodgkin's disease treated with the alternating

- MOPP/ABVD chemotherapy / E. Brusamolino, E. Orlandi, E. Morra et al. // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – № 2. – P. 53-57.
28. Butow, P. Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer / P. Butow, S. Palmer, A. Pai et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 4800-4809.
29. Calza, L. Hodgkin disease in the setting of human immunodeficiency virus infection / L. Calza, R. Manfredi, V. Colangeli et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 35. – P. 136-141.
30. Chang, E.T. Number of siblings and risk of Hodgkin lymphoma / E.T. Chang, S.M. Montgomery, L. Richiardi et al. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2004. – Vol. 13. – P. 1236-1243.
31. Chang, E.T. Childhood social environment and Hodgkin lymphoma: new findings from a population-based case-control study / E.T. Chang, T. Zheng, E.G. Weir et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2004. – Vol. 13. – P. 1361-1370.
32. Chow, L.M. Survival and late effects in children with Hodgkin's lymphoma treated with MOPP/ABV and low-dose, extended-field irradiation / L.M. Chow, P.C. Nathan, D.C. Hodgson et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – № 36. – P. 5735-5741.
33. Cox, D. Regression models and life tables / D. Cox // *J. R. Stat. Soc.* - 1972. - Vol. 34. - P. 187-220.
34. Dann, E.J. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin's lymphoma with no impairment of outcome / E.J. Dann, R. Bar-Shalom, A. Tamir et al. // *Blood.* – 2006. – Vol. 109. – P. 905-909.
35. Dieckmann, K. Up-front centralized data review and individualized treatment proposals in a multicenter pediatric Hodgkin's disease trial with 71 participating hospitals: the experience of the Cerman-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90 / K. Dieckmann, R. Potter, W. Wagner et al. // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 62. – P. 191-200.

36. Diehl, V. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease / V. Diehl, J. Franklin, M. Pfreundschuh et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 2386-2395.
37. Donaldson, S.S. VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of prospective clinical trial / S.S. Donaldson, M.M. Hudson, K. Lamborn et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 3081-3087.
38. Dorfffel, W. Preliminary results of the multicenter trial GPON-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook / W. Dorfffel, H. Luders, U. Ruhl et al. // *Clin. Pediatr.* – 2003. – Vol. 215. – P. 139-145.
39. Dörffel, W. Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence: A Cohort Study with More Than 30 Years' Follow-up / W. Dörffel, M. Riepenhausen, H. Lüders et al. // *Deutsch. Ärzteblatt Intern.* – 2015. – Vol. 112(18). – P. 320-327.
40. Dörffel, W. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD 95 / W. Dörffel, U. Rühl, H. Lüders et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – 31(12). – P. 1562-1568.
41. Engert, A. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // A. Engert, D.A. Eichenauer, M. Dreyling // *Ann. Oncol.* – 2009. – № 4. – P. 108-109.
42. Engert, A. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial / A. Engert, J. Franklin, H.N. Eich et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3495-3502.

43. Fermé, C. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease / C. Fermé, H. Eghbali, J.H. Meerwaldt et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – № 19. – P. 1916-1927.
44. Ferrari, A. Participation of adolescents with cancer in clinical trials / A. Ferrari, A. Bleyer // *Cancer Treat. Rev.* – 2013. – Vol. 33. – P. 603 - 608.
45. Foltz, L.M. Hodgkin's lymphoma in adolescents / L.M. Foltz, K.W. Song, J.M. Connors // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – № 16. – P. 2520-2526.
46. Glaser, S.L. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin disease: epidemiologic characteristics in international data / S.L. Glaser, R.J. Lin, S.L. Stewart et al. // *Int. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 70. – P. 375-382.
47. Goldin, L.R. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors / L.R. Goldin, R.M. Pfeiffer, G. Gridley et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100. – P. 1902-1908.
48. Goodman, L.S. Nitrogen mustard therapy / L.S. Goodman, M.M. Wintrobe, W. Dameshek et al. // *JAMA.* – 1946. – Vol. 132 (3). – P. 126-132.
49. Hagggar, F.A. Cancer Incidence and Mortality Trends in Australian Adolescents and Young Adults, 1982–2007 / F. A. Hagggar, D.B. Preen, G. Pereira et al. // *BMC Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – P. 151-159.
50. Hancock, S.L. Cardiac disease following treatment of Hodgkin disease in children and adolescents / S.L. Hancock, S.S. Donaldson, R.T. Hoppe // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1208-1215.
51. Harris, N.L. Hodgkin's disease: classification and differential diagnosis / N.L. Harris // *Med. Pathol.* – 1999. – Vol. 12. – P. 159-176.
52. Herbertson, R. Hodgkin lymphoma in adolescents / R. Herbertson, B.W. Hancock // *Cancer Treat. Rev.* – 2005. – Vol. 31. – P. 339-360.
53. Herbertson, R.A. Poor outcome in adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma / R.A. Herbertson, L.S. Evans, J. Hutchinson et al. // *Int. J. Oncol.* – 2008. – Vol. 33. – № 1. – P. 145-151.

54. Hjalgrim, H. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin's lymphoma / H. Hjalgrim, K.E. Smedby, K. Rostgaard et al. // *Cancer. Res.* – 2007. – Vol. 67. – № 5. – P. 2382-2388.
55. Hodgson, D.C. Hodgkin lymphoma: the follow-up of long-term survivors / D.C. Hodgson // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 22. – № 2. – P. 233-244.
56. Hudson, M.M. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease / M.M. Hudson, M. Krasin, M.P. Link et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – № 22. – P. 4541-4550.
57. Hueltenschmidt, B. Whole body PET in the treatment of Hodgkin disease / B. Hueltenschmidt, M.L. Sautter-Bihl, O. Lang et al. // *Cancer.* – 2001. – Vol. 91 – P. 302-310.
58. Jarrett, R.F. Risk factors for Hodgkin lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin lymphoma / R.F. Jarrett // *Leuk. Lymphoma.* – 2003. – Vol. 44. – P. 27-32.
59. Johnson, P.W. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 trial (ISRCTN97144519) / P.W. Johnson, J.A. Radford, M.H. Cullen et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 9208-9218.
60. Josting, A. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group / A. Josting, J. Franklin, M. May et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 221-230.
61. Kaplan, E.L. Non parametric estimation from incomplete observation / E.L. Kaplan, P. Meier // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1958. – Vol. 53. – P. 185-206.
62. Kheirelseid, E.A. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study / E.A. Kheirelseid, J.M. Boggs, C. Curran et al. // *BMC Cancer.*

- 2011. – Vol. 11. – P. 383 - 394.
63. Kolygin, B. A prognostic score for Hodgkin's lymphoma (HL) in children. / B. Kolygin, S. Lebedev // 12-th Congress on anti-cancer treatment (February 4th-7th, 2002), Paris. - P. 213.
64. Köhler, G. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. / G. Köhler, C. Milstein // J. Immunol. – 2005. – Vol. 1. – № 174(5). – P. 2453-2455.
65. Koumarianou, A.A. Survival improvement of patients, aged 16-23, with Hodgkin lymphoma (HL) during the last three decades / A.A. Koumarianou, N. Xiros, E. Papageorgiou et al. // Anticancer Res. – 2007. – Vol. 27. – № 2. – P. 1191-1197.
66. Kulyova, S.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study [электронный ресурс] / S.A. Kulyova, B.A. Kolygin // J. of Oncol. – 2011. – V. 2011 – 958435. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136222/>
67. Kuppers, R. Molecular biology of Hodgkin's lymphoma / R. Kuppers // Adv. Cancer Res. – 2002. – Vol. 84. – P. 277-312.
68. Landman-Parker, J. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy – results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90 / J. Landman-Parker, H. Pacquement, T. Leblanc et al. // J. Clin. Oncol. - 2000. – Vol. 18. – № 7. - P.1500-1507.
69. Lange B.J. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia / B.J. Lange, R.B. Gerbing, J. Feusner et al. // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 203-211.
70. Larsen, C.J. The Nobel Prize in physiology and medicine 1989. J. Michael Bishop and Harold E. Varmus / C.J. Larsen // Pathol. Biol. – 1989. – Vol. 37 – № 10.– P. 1077-1078.
71. Laskar, S. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and



- dacarbazine chemotherapy: is there a need? / S. Laskar, T. Gupta, S. Vimal et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 62-68.
72. Leahy, Y. Second cancer in survivors of Hodgkin lymphoma: risks and recommendations / Y. Leahy // *Clin. J. Oncol. Nurs.* – 2008. – Vol. 12. – № 3. – P. 437-442.
73. Lewis, I.J. Cancer in adolescence / I.J. Lewis // *Br. Med. Bull.* – 1996. – Vol. 52. – № 4. – P. 887-897.
74. Longo, D.L. Alternating MOPP and ABVD chemotherapy plus mantle-field radiation therapy in patients with massive mediastinal Hodgkin's disease / D.L. Longo, E. Glatsein, P.L. Duffey et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 3338-3346.
75. Lukes, R.J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease / R.J. Lukes, J.J. Butler // *Cancer Res.* – 1966. – Vol. 26. – P. 1063-1083.
76. Mack, T.M. Concordance for Hodgkin disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease / T.M. Mack, W. Cozen, D.K. Shibata et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 413-418.
77. Maucort-Boulch, D. Predictive and discriminating three-risk-group prognostic scoring system for staging Hodgkin's lymphoma / D. Maucort-Boulch, M. Djeridane, P. Roy et al. // *Cancer.* – 2006. – Vol. 109. – № 2. – P. 256-264.
78. McMahon, B. Epidemiological evidence on the nature of Hodgkin Disease / B. McMahon // *Cancer.* – 1957. – Vol. 10. – P. 1045-1054.
79. Meyer, R.M. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group / R.M. Meyer, M.K. Gospodarowicz, J.M. Connors et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4634-4642.
80. Meinhardt, U.J. Modulation of growth hormone action by sex steroids / U.J.

- Meinhardt, K.K.Y. Ho // Clin. Endocrinol. – 2006. – Vol. 65. – P. 413-422.
81. Mueller N.E., Grufferman S. (1999) The epidemiology of Hodgkin Disease. In: Mauch P.M., Armitage J.O., Diehl V., Hoppe R.T., Weiss L.M. (eds) Hodgkin Disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 61–78.
82. Nachman, J.B. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin disease who achieve a complete response to chemotherapy / J.B. Nachman, R. Sposto, P. Herzog et al. // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 3765-3771.
83. Ng, A.K. Second malignancy after Hodgkin Disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors / A.K. Ng, M.V.P. Bernardo, E. Weller et al. // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 1989-1996.
84. O’Leary M, Sheaffer JW, Keller FG, et al (2006) Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Bleyer WA, O’Leary M, Barr R, Ries LAG (eds) Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, including SEER Incidence and Survival, 1975–2000. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD.
85. Pearce, M.S. Cancer in adolescents and young adults aged 15–24 years: A report from the North of England young person's malignant disease registry, UK / M.S. Pearce, L. Parker, K.P. Windebank et al. // Pediatr. Blood Cancer. – 2005. – Vol. 45. – P. – 687-693.
86. Pentheroudakis, G. Juvenile cancer: Improving care for adolescents and young adults within the frame of medical oncology / G. Pentheroudakis, N. Pavlis // Ann. of Oncol. – 2005 – Vol. 16. – P. – 181-188.
87. Pieters, R.S. The Impact of Protocol Assignment for Older Adolescents with Hodgkin Lymphoma [электронный ресурс] / R.S. Pieters, H. Wagner, S. Baker et al. // Front. in Oncol. – 2014. – Vol. 4. – art. – 317. – P. – 1-9. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4246660/>

88. Pisani, P. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents / P. Pisani, C. Buzzoni // *Epidemiol. Prev.* – 2013. – Vol. 1. – P. 220-225.
89. Raju, T.N. The Nobel chronicles. 1966: Francis Peyton Rous (1879-1970) and Charles Brenton Huggins (1901-97) / T.N. Raju // *Lancet.* – 1999. – Vol. 7. – № 354 – P. 520.
90. Rifkind, A.B. Effects of growth hormone on antipyrine kinetics in children / Rifkind A.B., Saenger P., Levine L.S. et al. // *Clin. Pharmacol. Therapeutics.* – 1981. – Vol. 30. – P. 127–132.
91. Ruhl, U. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial / U. Ruhl, M. Albrecht, K. Dieckmann et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol.51. – № 5. – P. 1209-1218.
92. Sankila, R. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the Five Nordic Countries / R. Sankila, S. Garwicz, J.H. Olsen et. al. // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – № 5. – P. 1442-1446.
93. Selby, P. ChlVPP combination chemotherapy for Hodgkin disease: long-term results / P. Selby, P. Pate, S. Milan et al. // *Br. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 62. – P. 279-285.
94. Schaefer, N.G. Hodgkin's disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy – is biopsy of FDG-avid lesions still needed? / N.G. Schaefer, C. Taverna, K. Strobel et al. // *Radiology.* – 2007. – Vol. 244. – P. 257-262.
95. Schellong, G. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90 / G. Schellong, R. Pötter, J.H. Brämwig et al. // *J. Clin. Oncol.* - 1999. - Vol. 17. - № 12. - P. 3736-3744.

96. Schellong, G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978 / G. Schellong // *Ann. Oncol.* - 1996. - Vol. 7. - № 4. - P. 67-72.
97. Schellong, G. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence: an observational study with up to 33-year follow-up. / G. Schellong, M. Riepenhausen, K. Ehlert et al. // *Ärzteblatt Intern.* - 2014. - Vol. 111. - № 1-2. - P. 3-9.
98. Shimkin, M.B. Hodgkin's disease: an analysis of frequency distribution and mortality at the University of California Hospital, 1914-1951 / M.B. Shimkin, K.C. Opperman, W.L. Bostick, B.V.A. Low-Beer // *Ann. Int. Med.* - 1955. - Vol. 42. - P. 136-153.
99. Sieber, M. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group / M. Sieber, H. Bredenfeld, A. Josting et al. // *J. Clin. Oncol.* - 2003. - Vol. 21. - № 9. - P. 1734-1739.
100. Sleckman, B.G. Epstein-Barr virus in Hodgkin disease: correlation of risk factors and disease characteristics with molecular evidence of viral infection / B.G. Sleckman, P.M. Mauch, R.F. Ambinder et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 1998. - Vol. 7. - P. 1117-1121.
101. Smith, E. C., Ziogas, A. and Anton-Culver, H. Association between insurance and socioeconomic status and risk of advanced stage Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. // *Cancer.* - 2012. - vol. 118. - p. 6179-6187.
102. Smith, E. C., Ziogas, A. and Anton-Culver, H. Association between insurance and socioeconomic status and risk of advanced stage Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. // *Cancer.* - 2012. - vol. 118. - p. 6179-6187.

103. Smith, R.S. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy / R.S. Smith, M.M. Hudson, M.P. Link et al. // *J. Clin. Oncol.* - 2003. – Vol. 21. – P. 2026-2033.
104. Staege, M.S. New treatment strategies for Hodgkin's lymphoma / M.S. Staege, D. Körholz // *Leuk. Res.* – 2009. – Vol. 33. - № 7. – P. 886-888.
105. Staratschek-Jox, A. Genetic susceptibility to Hodgkin lymphoma and to secondary cancer: workshop report / A. Staratschek-Jox, Y.Y. Shugart, S.S. Strom et al. // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 30-33.
106. Steliarova-Foucher, E. International Classification of Childhood Cancer, third edition / E. Steliarova-Foucher, C. Stiller, B. Lacour, P. Kaatsch // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103. – P. 1457-1467.
107. Swerdlow, A.J. Epidemiology of Hodgkin's disease and nonHodgkin's lymphoma / A.J. Swerdlow // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2003. – Vol. 30. – P. 3-12.
108. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition // WHO. – 2008.- 439 P.
109. Van Leeuwen, F.E. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood / F.E. Van Leeuwen, W.J. Klokman, M.B. van't Veer et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – № 3. – P. 487-497.
110. Veal, G.J. Clinical Pharmacology in the Adolescent Oncology Patient / G.J. Veal, C.M. Hartford, C.F. Stewart // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – vol. 28. – P. 4790-4799.
111. Von der Weid, N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood / N.X. Von der Weid // *Support. Care. Cancer.* – 2008. – Vol. 16. – № 4. – P. 339-345.

112. Weiner, M.A. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group Study / M.A. Weiner, B.G. Leventhal, R. Marcus et al. // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol. 9. – № 9. – P.1591-1598.
113. Westergaard, T. Birth order, sibship size and risk of Hodgkin disease in children and young adults: a population-based study of 31 million person-years / T. Westergaard, M. Melbye, J.B. Pedersen, et al. // Int. J. Cancer. – 1997. – Vol. 72. – P. 977-981.
114. Wu, X. Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States / X. Wu, F. Groves // Cancer Causes and Control. – 2005. – Vol. 16. – P. 309-320.
115. Young, J.L. Ovarian cancer in children and young adults in the United States, 1992–1997 / J.L. Young, W.X. Cheng, S.D. Roffers et al.// Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 2694-2700.
116. Yung, L. Long-term outcome in adolescents with Hodgkin lymphoma: poor results using regimens designed for adults / L. Yung, P. Smith, B.W. Hancock et al. // Leuk. Lymphoma. – 2004. – Vol. 45. – P. 1579-1585.